



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

CRISTINA FIGUEIREDO SAMPAIO FAÇANHA

ALTERAÇÕES DO SONO E DO RITMO CIRCADIANO EM PACIENTES COM
DIABETES GESTACIONAL

FORTALEZA

2021

CRISTINA FIGUEIREDO SAMPAIO FAÇANHA

ALTERAÇÕES DO SONO E DO RITMO CIRCADIANO EM PACIENTES COM
DIABETES GESTACIONAL

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências Médicas.

Orientadora: Profa. Dra. Veralice Meireles Sales de Bruin.

FORTALEZA

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Façanha, Cristina Figueiredo Sampaio.

Alterações do sono e do ritmo circadiano em pacientes com diabetes gestacional / Cristina Figueiredo Sampaio Façanha. – 2021.

169 f. : il.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2021.

Orientação: Profa. Dra. Veralice Meireles Sales de Bruin .

1. Sono. 2. Ritmo Circadiano. 3. Diabetes Gestacional. 4. Resultado da Gravidez. 5. Distúrbios do sono. I. Título.

CDD 610

CRISTINA FIGUEIREDO SAMPAIO FAÇANHA

ALTERAÇÕES DO SONO E DO RITMO CIRCADIANO EM PACIENTES COM
DIABETES GESTACIONAL

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do Título de Doutora em Ciências Médicas.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Veralice Meireles Sales de Bruin (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Samir Câmara Magalhães
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

Profa. Dra. Adriana Costa e Forti
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Laura da Silva Girão Lopes
Centro Universitário Christus (Unichristus)

Profa. Dra. Lenita Zajdenverg
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

À amizade.

À empatia, ao companheirismo,

à generosidade, à solidariedade.

Os bens mais preciosos do mundo!

“Eu sou parte de uma equipe. Então, quando venço, não sou eu apenas quem vence. De certa forma, termino um trabalho de um grupo enorme de pessoas.” (Ayrton Senna)

Este trabalho eu dedico a todas as pessoas que fazem parte desta equipe, que, nestes 18 anos, colocaram mais um tijolo para construir o ambulatório de diabetes e gravidez do CIDH-CE e transformá-lo neste lugar de acolhimento, tratamento e esperança para as mulheres com diabetes, e um sonho de ser mãe.

AGRADECIMENTOS

Aos meus Pais, Sandra e Porfirio, que escolheram caminhos tão distintos na vida e por este motivo me ensinaram que o resultado da obra vem do esforço e do amor com que a gente ergue cada tijolo.

Ao meu marido Fernando, meu melhor amigo, que adivinha meus pensamentos, carrega comigo as dificuldades, e consegue ajustar todas as peças desta engrenagem.

Aos meus filhos,

Fernando Neto, aquele que assumiu o *status* de companheiro. Que me dá segurança na caminhada.

O meu Arthur, que faz parte da minha equipe, com quem eu posso contar, sempre. Caminha comigo neste e em tantos outros projetos.

Luis Otávio, minha alegria, a quem desejo ensinar que juntos somos mais fortes!

À minha equipe de apoio de vida: Eliete, Bibi, Maria Auricelia e tantos outros que cuidam da minha vida enquanto vou ao mundo em busca da realização de sonhos.

Às minhas flores: Leila, Maria Letícia e Maria Rita, que enfeitam o meu jardim!

À gestão do CIDH, na pessoa da Dra. Marcela França, que nos deu apoio incondicional para este e outros trabalhos.

À Equipe do Linda-Brasil, do Brasil inteiro, que nos proporcionou recursos para estruturar esta e tantas outras obras.

Ao grupo de estudantes passados e presentes do Linda-Brasil, com brilho nos olhos e disposição para aprender e participar.

Aos pilares desta obra: eles carregam as pedras, alinham as paredes, revisam estoques, minimizam os danos: Rejane Belchior, Celia Ulisses, Emanuel Pinheiro e tantos outros colegas do CIDH que me ajudaram na construção deste projeto. É com vocês que apresento hoje esta obra!

Aos colegas da Unichristus, na pessoa da Prof. Dra. Laura Girão, por todo seu companheirismo, que aceitou contribuir ainda mais para o sucesso desta obra.

Aos meus alunos da iniciação científica da Unichristus. Por eles, preciso constantemente aprender a ensinar.

À Prof. Dra. Lenita Zajdenverg, a quem tanto admiro como profissional e amiga. Meus sinceros agradecimentos por sua solidariedade em compartilhar seus conhecimentos e o

seu tempo para aprimorar esta obra.

Ao Prof. Dr. Samir Câmara Magalhães, pela disponibilidade e pelo interesse em contribuir com esta obra.

Aos colegas do Doutorado, em especial ao Prof. Dr. Fernando Henrique Lopes, que generosamente participou das análises e construiu comigo uma parte importante desta obra.

Aos amigos da endocrinologia, em especial do Prof. Dr. Manoel Ricardo Martins, sempre companheiro, que emprestou sua força na qualificação deste trabalho.

À Ivone, secretária do Departamento, que está sempre disposta a se envolver na construção dos sonhos de todos.

Aos professores e diretores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas (PPGCM) da UFC, pela capacitação recebida, graças ao esforço e idealismo de todos.

Agradecimentos Especiais:

À Prof.a Dr.a Veralice Meireles Sales de Bruin, minha orientadora, companheira, que abraçou esta obra com determinação, ensinando caminhos para torná-la realidade. Com ela aprendi que ensinar é também desenvolver a maturidade e a iniciativa do aluno, é empoderar. Sua convivência e seus ensinamentos foram o bem mais precioso que recebi nessa jornada.

À Prof.a Dr.a Adriana Forti, minha amiga, quase mãe. Ela me ensinou que trabalhar junto rende muito, atravessa fronteiras antes inimagináveis! O seu exemplo me inspira e me faz desejar crescer sempre mais, como profissional e como pessoa.

Ao Prof. Dr. Brasil Junior, uma surpresa das boas que a vida me mostrou. Compactuou comigo tarefas como se fossem suas, do desejo de ver este trabalho realizado.

Ao Prof. Dr. Pedro Bruin, que disponibilizou tão generosamente seus conhecimentos e seu tempo no desenvolvimento desta obra.

À Prof.a Dr.a Maria Inês Schmidt, a minha gratidão e o meu reconhecimento, sempre. Sua ajuda foi fundamental para o meu Mestrado, Doutorado e o reconhecimento do meu nome em Diabetes gestacional.

A vocês eu desejo, de todo o coração, que a vida multiplique os dons que vocês generosamente dividem com os outros.

PREFÁCIO

Na sociedade atual, a mulher convive com uma árdua tarefa de conciliar sua posição social, profissional, pessoal e familiar, sendo levada a assumir desafios diários. Em meio a isto, a tarefa de gestar nunca foi tão desafiadora.

As mulheres estão esperando mais tempo para serem mães e priorizando a gestação em idades mais avançadas. Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a partir dos 30 anos, as proporções de nascimentos se elevaram de 24,1%, em 1998, para 36,6%, em 2018, e desde o fim da década de 90, o número de mulheres que se tornaram mães depois dos 40 anos aumentou em 88,5%. O acesso a diferentes tipos de alimentos e a intensa transição nutricional que vivenciamos nos últimos 30 anos, associados ao fato de que 44,3% das mulheres entre 25-34 anos praticam atividade física insuficiente resultou em aumento de 84% na obesidade na faixa etária de 25 a 34 anos no Brasil (VIGITEL, 2019).

No Brasil, as mulheres trabalham, em média, 7,5 horas por semana a mais que os homens, devido à dupla jornada, que inclui tarefas domésticas e o trabalho remunerado (Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada - Ipea, 2015). Em uma sociedade extremamente competitiva, as pessoas são estimuladas a produzirem cada vez mais, e as atividades de trabalho acabam invadindo espaços da vida pessoal, familiar, do lazer e do descanso. Dessa forma, a obesidade, o sedentarismo, a idade mais avançada da gestante e o estresse do dia a dia comprometem cada vez mais a qualidade e a quantidade total do sono, interferindo de forma significativa na saúde física e mental das mulheres na idade reprodutiva e nos desfechos da gestação.

Um dos ritmos circadianos mais importantes e conhecidos é o ciclo vigília-sono. Diferentes sistemas do corpo, incluindo hormônios, pressão sanguínea e metabolismo da glicose seguem ritmos sincrônicos com o relógio biológico central. Quando esse ritmo circadiano é alterado, observamos perturbações significativas não só no sono, mas em várias outras funções regidas pelo ritmo circadiano, como o controle da pressão arterial, o humor, o metabolismo da glicose, a função reprodutiva e a gestação. Os cronótipos são variações no comportamento do ritmo circadiano individual que expressam diferentes formas de sincronização do chamado relógio biológico. Cronótipos determinam a predisposição do

indivíduo a sentir pico de energia ou cansaço, de acordo com o horário do dia, influenciando no bem-estar e na saúde dos indivíduos.

A preferência pela manhã ou noite influencia o humor, os hábitos alimentares, a temperatura corporal e outras funções biológicas. Por exemplo, a preferência noturna ou vespertinidade tem sido associada a comer à noite, relacionando-se com a obesidade e à ansiedade-depressão. Perturbações do sono, por sua vez, provocam diversas consequências na vida das pessoas, por diminuírem sua produtividade diária, aumentarem os riscos de distúrbios psiquiátricos, déficits cognitivos e surgimento ou agravamento de problemas de saúde.

Uma ativação inadequada do Sistema Nervoso Simpático, com alterações no eixo hipotálamo-hipófise e adrenal, compromete o ritmo de secreção do cortisol e outros neuro-hormônios ligados ao stress, como a norepinefrina e a dopamina. Distúrbios no metabolismo da glicose e na sensibilidade à insulina interferem nos hormônios que controlam a fome e a saciedade, como a leptina e a grelina. As alterações no ritmo de secreção de melatonina influenciam profundamente o controle metabólico basal, o apetite e o peso corporal, como também o humor, a pressão arterial e a glicemia.

Nos últimos 20 anos, muito tem sido esclarecido a respeito dos mecanismos que levam ao diabetes, sendo o estilo de vida adotado na sociedade atual, incluindo-se o sedentarismo, a má alimentação, o stress, e a obesidade os principais fatores. Outro aspecto do estilo de vida atual que tem despertado o interesse científico como fator associado à obesidade, à síndrome metabólica, ao diabetes e à doença cardiovascular são os distúrbios do sono e ritmo circadiano. Na gestação, os distúrbios no metabolismo da glicose são complicações frequentes, afetando 7,5 a 27,0% das gestações em todo o mundo. Esses distúrbios estão relacionados a desfechos gestacionais adversos, notadamente, pré-eclâmpsia, prematuridade, fetos grandes para a idade gestacional ou bebês macrossômicos.

Sabendo-se que o sono é um fator passível de modificações e ajustes, e que tem sido negligenciado na sociedade atual, este estudo teve como objetivo investigar as características do sono e do ritmo na gestação diabética, uma situação que, por si, já representa um risco na saúde da mulher e da sua prole.

“Lembra que o sono é sagrado e alimenta de
horizontes o tempo acordado de viver.”

(Beto Guedes)

RESUMO

O Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) e os distúrbios do sono são complicadores frequentes da gestação, ambos associados ao aumento no risco de desfechos gestacionais adversos, incluindo-se aborto, prematuridade, macrosomia e pré-eclâmpsia. Observa-se uma conexão entre distúrbios do sono, depressão, resistência à insulina e hipertensão arterial, porém, até o momento, não temos estudos robustos que avaliem o comportamento do sono em gestantes com DMG. Objetivos: Em pacientes com DMG, estudar o sono, ritmo sono-vigília, cronótipo, sintomas depressivos e fadiga. Metodologia: Estudo de coorte prospectivo, avaliando DMG no segundo e terceiro trimestres, idade ≥ 20 anos em uma unidade de referência do Sistema Único de Saúde (SUS). Um grupo de gestantes, pareadas por idade e idade gestacional, sem comorbidades e identificadas como Risco Habitual (RH) foram avaliadas. Foram utilizados os questionários de *Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)*, *Insomnia Severity Index (ISI)*, *Epworth Sleepiness Scale (ESS)*, *Facco et all OSA Risk score*, *Horne-Östberg Morningness-Eveningness-Questionnaire (MEQ)*, *Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS)*, *Fatigue Severity Scale (FSS)*, estudo actigráfico e a determinação da 6-sulfametoxymelatonina (MT6s) na urina noturna. Foram estudadas associações comportamentais, clínicas e com desfechos maternos e fetais. Pacientes com DMG e gestantes com RH foram comparadas. Os desfechos materno-fetais foram coletados na primeira visita pós-parto. Resultados: Foram avaliadas 448 gestantes: 311 com DMG, e 93 com RH. Má qualidade do sono ($PSQI \geq 6$) foi mais frequentes no DMG (64,5%) que no RH (45,7%, $p < 0,001$). Tempo de sono foi menor no DMG (6,68h) que no RH (7h; $p < 0,001$). Os níveis de MT6s urinária apresentaram associação inversa com a fadiga ($p = 0,03$) e o risco de SAOS ($p = 0,03$), porém foram semelhantes no DMG e RH. Na actigrafia, o tempo acordado após o início do sono (WASO) associou-se ao aumento da HbA1c ($p = 0,02$), glicemia de jejum no TOTG ($p = 0,04$) e do escore de Fadiga ($p = 0,02$). No DMG, fadiga ($p = 0,03$) e sintomas depressivos ($p = 0,04$) associaram-se à menor eficiência do sono, e maior percentual de sono diurno associou-se com maior glicemia capilar diária em jejum ($p = 0,01$) e ao risco de pré-diabetes após DMG. As pacientes com DMG apresentavam preferência matutina (49,5%), indiferente (43,6%) e vespertina (6,9%). O cronótipo vespertino associou-se com pré-eclâmpsia ($p = 0,02$) e internação em UTI neonatal ($p = 0,03$). A vespertinidade relacionou-se com a má qualidade do sono ($p = 0,01$), maior gravidade da

insônia ($p < 0,001$), sintomas depressivos ($p < 0,01$) e fadiga ($p < 0,001$). Uma análise linear mostrou que MEQ menor (mais vespertinos) apresentavam mais pré-eclâmpsia [$p = 0,002$; OR=0,94; CI 0,90-0,97], mantida após o controle para Hipertensão Arterial (HAS), qualidade do sono, fadiga e sintomas depressivos [$p = 0,02$; OR=4,13; CI:1,23-8,22]. A má qualidade do sono associou-se à internação em UTI neonatal; a fadiga a RN grandes para a idade gestacional ($p = 0,019$); e o risco de SAOS, à hipertensão gestacional ($P < 0,001$). Conclusões: Perturbações do sono e ritmo são mais frequentes no DMG que o observado na gestação de RH, e este comprometimento pode elevar ainda mais a frequência de desfechos gestacionais adversos. Consideramos de grande importância incluir a avaliação de parâmetros do sono e ritmo circadiano na rotina de cuidados do pré-natal.

Palavras-chave: Sono. Ritmo Circadiano. Distúrbios do sono. Diabetes Gestacional. Gestação. Resultado da Gravidez.

ABSTRACT

Gestational Diabetes Mellitus (GDM) and sleep disorders are frequent in pregnancy and both are associated with adverse pregnancy outcomes, including miscarriage, prematurity, macrosomia and pre-eclampsia. Researchers demonstrate a connection between sleep disorders, depression, insulin resistance and high blood pressure, and studies evaluating sleep behavior in GDM are needed. Objectives: Evaluate sleep quality, sleep-wake rhythm, chronotype, depressive symptoms and fatigue in GDM. Methodology: This is a prospective cohort study, evaluating GDM in the second and third trimester, age ≥ 20 years, attending a reference unit of public health care system. A group of pregnant women, matched for age and gestational age (Control), without comorbidities and identified as uncomplicated pregnancies (UP) were also evaluated. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Insomnia Severity Index (ISI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Facco OSA Risk, Horne-Östberg Morningness-Eveningness-Questionnaire (MEQ), Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS), Fatigue Severity Scale (FSS) questionnaires were used. An actigraphic record and the 6-sulfatoxymelatonin (MT6s) in nocturnal urine were determined. Behavioral, clinical and pregnancy outcomes associations were studied. Patients with GDM and pregnant women with UP were compared. Data on maternal-fetal outcomes were collected during the first postpartum visit. The study was approved by the Ethics and Research Committee of the UFC (2.521.562). Results: A total of 448 pregnant women were evaluated: 311 with GDM and 93 with UP. Poor sleep quality (PSQI ≥ 6) was more frequent in GDM (64.5%) than in HR (45.7%, $p < 0.001$). Total sleep time was shorter in DMG (6.68h) than in HR (7h; < 0.001). The urinary MT6s was inversely related to fatigue ($p = 0.03$) and OSA risk ($p = 0.03$), but were similar among GDM and UP women. In GDM, hypertension was associated with a higher risk of sleep apnea ($p < 0.001$) and insomnia severity ($p = 0.04$). Previous history of insomnia and depression was associated with sleep disorders during pregnancy. In actigraphy, the time awake after sleep onset (WASO) was associated with a higher HbA1c ($p = 0.02$), fasting glucose in OGTT ($p = 0.04$) and Fatigue score ($p = 0.02$). In GDM, fatigue ($p = 0.03$) and depressive symptoms ($p = 0.04$) were associated with lower sleep efficiency. Low daytime activity rates were associated with higher fasting blood glucose ($p = 0.01$) and higher risk of IGT after GDM. Among GDM patients, 49.5% had morning preference, 43.6% indifferent and 6.9% evening preference. The evening chronotype was associated with pre-eclampsia ($p = 0.02$) and NICU admission ($p = 0.03$). Eveningness was associated with poor sleep quality ($p = 0.01$), greater severity of insomnia ($p < 0.001$), depressive symptoms ($p < 0.01$) and fatigue ($p < 0.001$). Also, a linear analysis showed that lower MEQ had more pre-eclampsia [$p = 0.002$; OR = 0.94; CI 0.90-0.97] maintained after controlling for HBP, sleep quality, fatigue and depressive symptoms [$p = 0.02$; OR=4.13; CI: 1.23-8.22]. Poor sleep quality was associated with NICU admission; fatigue with large-for-gestational-age newborns ($p = 0.01$); and the high risk for OSA with worst blood glucose, higher need of pharmacological treatment and gestational hypertension ($P < 0.001$). Conclusions: Sleep disturbances are frequent in pregnancy, and worst in GDM, where it can interfere with metabolic measures and be associated with serious adverse pregnancy outcomes. The assessment of sleep parameters and circadian rhythm in the routine of prenatal care might be important to a healthy pregnancy.

Keywords: Sleep. Circadian Rhythm. Sleep disorders. Gestational diabetes. Gestation. Pregnancy outcomes.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATG – Alteração na Tolerância à glicose

CEP – Comitê de ética e pesquisa

CIDH-Ce - Centro Integrado de Hipertensão do estado do Ceará

CLOCK

DM1 – Diabetes mellitus tipo 1

DM2 – Diabetes mellitus tipo 2

DMG – Diabetes mellitus gestacional

DP – Desvio padrão

EPDS – Edinburg Postnatal Depressive Scale

ESS - Epworth Sleepiness Scale

FSS – Fatigue Severity Scale

GIG – Grande para a Idade Gestacional

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

HbA1c – Hemoglobina Glicosilada

IADPSG – International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups

IC – Idade Cronológica

IG -Idade gestacional

IMC – Índice de massa corpórea

ISI - Insomnia Severity Index

LADA – Diabetes latente autoimune do adulto

MEQ - Morningness–Eveningness Questionnaire

MT6s - 6 – Sulfametoxi-melatonina

NICU – Neonatal Intensive Care Unity

OMS – Organização Mundial de Saúde

Overt Diabetes – Diabetes descoberto na gestação

PIG – Pequeno para a Idade Gestacional

Proteína C reativa - Proteína C Reativa

PSQI - Índice de Qualidade do Sono de Pittsburg

REM - Rapid Eye Movement

RH – Risco Habitual

RN – Recém-nascido

SAOS – Síndrome da apneia respiratória do sono

SDE - Sonolência Diurna Excessiva
SM – Síndrome metabólica
SPI – Síndrome das pernas inquietas
SPSS - Statistical Package for the Social Sciences
SWS – Sono de ondas lentas
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF - Fator de Necrose Tumoral
TNG – Tolerância normal à Glicose
TOTG – Teste de tolerância à glicose oral
TTS – Tempo Total de Sono
UAPS – Unidade de Atenção Primária à Saúde
UFC – Universidade Federal do Ceará
UTI – Unidade de terapia intensiva
WASO – Tempo acordado após o início do sono
WHO – World Health Organization

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Fluxograma geral do estudo – DMG.....	52
Figura 2 -	Fluxograma geral do estudo - pacientes RH.....	54
Figura 3 -	Fluxograma do Estudo 01.....	67
Figura 4 -	Fluxograma do Estudo 02.....	76
Figura 5 -	Hemoglobina glicada em pacientes com DMG, segundo a presença de sintomas depressivos.....	91
Figura 6 -	Análise de regressão logística entre a fadiga e recém-natos grandes para a idade gestacional (GIG) em pacientes com DMG..	96
Figura 7 -	Fluxograma do Estudo 03.....	103
Figura 8 -	Escores mais baixos no questionário de matutividade e vespertinidade (MEQ) associam-se com pré-eclâmpsia em pacientes com DMG.....	108
Figura 9 -	Fluxograma do Estudo 04.....	114
Figura 10 -	O tempo acordado após o sono (WASO) correlaciona-se com a HbA1c e glicemia de jejum no diagnóstico.....	118
Figura 11 -	Fluxograma do Estudo 05.....	124
Figura 12 -	Excreção de 6-Sulfametoximelatonina urinária no período noturno em gestantes com DMG e gestantes de risco habitual.....	128

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características da população quanto ao diagnóstico de DMG.....	68
Tabela 2 -	Comportamento de risco e comorbidades em gestantes com DMG e gestantes com risco habitual.....	69
Tabela 3 -	Características da atividade sono-vigília sono em gestantes com DMG e risco habitual.....	70
Tabela 4 -	Características da população quanto à presença de risco de SAOS, fadiga, insônia, sintomas depressivos, sonolência diurna e má qualidade do sono.....	78
Tabela 5 -	Correlações entre as escalas de Pittsburgh (PSQI), gravidade da insônia (ISI), sonolência excessiva diurna (ESS), depressão (EDPS), fadiga (FSS) e risco de SAOS em pacientes com DMG.....	79
Tabela 6 -	Medidas objetivas e subjetivas do sono avaliadas pelo diário do sono, actigrafia e o Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI).....	79
Tabela 7 -	Características demográficas, clínicas e comorbidades em pacientes com DMG conforme a presença de má qualidade do sono (PSQI > 5).....	80
Tabela 8 -	Parâmetros objetivos e subjetivos do sono e comportamento das escalas em pacientes com DMG, conforme a presença de má qualidade do sono.....	81
Tabela 9 -	Desfechos maternos e fetais em pacientes com DMG quanto à presença de má-qualidade do sono, de acordo com a qualidade subjetiva do sono em pacientes com DMG.....	82
Tabela 10 -	Características demográficas, clínicas e presença de comorbidades e riscos em pacientes com DMG, de acordo com a presença de insônia moderada a grave.....	83
Tabela 11 -	Parâmetros objetivos e subjetivos do sono e escalas comportamentais em pacientes com DMG, conforme a presença de insônia moderada a grave.....	84

Tabela 12 -	Desfechos da gestação em pacientes com DMG quanto à presença de insônia moderada a grave	85
Tabela 13 -	Características demográficas e clínicas das pacientes com DMG, de acordo com a presença de risco de SAOS.....	86
Tabela 14 -	Análise dos parâmetros objetivos e subjetivos do sono e comportamento das escalas em pacientes com DMG, conforme o risco de SAOS.....	87
Tabela 15 -	Desfechos maternos e fetais da gestação conforme o risco de SAOS.....	88
Tabela 16 -	Descrição das características demográficas e clínicas das pacientes com DMG, de acordo com a presença de sintomas depressivos.....	90
Tabela 17 -	Parâmetros objetivos e subjetivos do sono e escalas comportamentais em pacientes com DMG, conforme o risco de sintomas depressivos.....	91
Tabela 18 -	Desfechos maternos e fetais da gestação conforme a presença de sintomas depressivos.....	92
Tabela 19 -	Descrição das características demográficas, clínicas das pacientes e a presença de comorbidades e riscos, de acordo com a presença de fadiga.....	93
Tabela 20 -	Análise dos parâmetros objetivos e subjetivos do sono e comportamento das escalas em pacientes com DMG, conforme a presença de fadiga.....	94
Tabela 21 -	Desfechos maternos e fetais da gestação, conforme a presença de fadiga.....	94
Tabela 22 -	Características das pacientes com Diabetes Mellitus Gestacional de acordo com os cronótipos (Matutinas/indiferentes Horne-Ostberg MEQ > 41 e vespertinas Horne-Ostberg MEQ ≤ 41).....	105
Tabela 23 -	Escalas comportamentais em mulheres com Diabetes Mellitus Gestacional, de acordo com o cronótipo (Matutinas/indiferentes Horne-Ostberg MEQ > 41 e vespertinas Horne-Ostberg MEQ ≤ 41).....	106

Tabela 24 -	Desfechos da gestação em mulheres com Diabetes Mellitus Gestacional de acordo com o cronótipo: Matutinas/indiferentes (Horne-Ostberg MEQ > 41 vs vespertinas (Horne-Ostberg MEQ ≤ 41).....	107
Tabela 25 -	Análise de regressão logística de fatores que influenciam a pré-eclâmpsia antes e após o controle por outras variáveis (p < 0,2).	108
Tabela 26 -	Aspectos Clínicos, Demográficos e comorbidades das pacientes com DMG avaliadas no estudo.....	116
Tabela 27 -	Características do sono e escalas de avaliação subjetiva do sono	117
Tabela 28 -	Descrição dos valores de Glicemias capilares avaliados no estudo.....	119
Tabela 29 -	Análise entre parâmetros de sono noturno obtidos por actigrafia e a glicemia capilar em pacientes com DMG sem uso de insulina.....	120
Tabela 30 -	Características demográficas, clínicas, e obstétricas de mulheres com Diabetes Mellitus Gestacional (N = 53) e gestantes de risco habitual (N = 8).....	126
Tabela 31 -	Comportamento de risco e comorbidades.....	127

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	24
1.1	Diabetes Mellitus Gestacional	24
<i>1.1.1</i>	<i>Considerações Gerais</i>	24
<i>1.1.2</i>	<i>Epidemiologia</i>	25
<i>1.1.3</i>	<i>Fisiopatogênese</i>	25
<i>1.1.4</i>	<i>Diagnóstico</i>	26
<i>1.1.5</i>	<i>Tratamento</i>	27
<i>1.1.6</i>	<i>Complicações do Diabetes Mellitus Gestacional</i>	27
1.2	O sono	28
<i>1.2.1</i>	<i>Considerações Gerais e Epidemiologia</i>	28
<i>1.2.2</i>	<i>Sono e metabolismo</i>	29
<i>1.2.3</i>	<i>Avaliação do sono</i>	31
<i>1.2.4</i>	<i>Alterações do sono na gestação</i>	32
<i>1.2.5</i>	<i>Patologias específicas do sono</i>	33
<i>1.2.5.1</i>	<i>Insônia</i>	33
<i>1.2.5.2</i>	<i>Doença de Willis-Ekbom ou síndrome das pernas inquietas – SPI</i>	34
<i>1.2.5.3</i>	<i>Síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS)</i>	35
1.3	O ritmo circadiano	37
<i>1.3.1</i>	<i>Considerações Gerais</i>	37
<i>1.3.2</i>	<i>O Cronótipo</i>	38
<i>1.3.3</i>	<i>O controle do ritmo circadiano e equilíbrio hormonal</i>	39
<i>1.3.3.1</i>	<i>A melatonina</i>	41
<i>1.3.4</i>	<i>O ritmo circadiano e o controle da pressão arterial</i>	42
<i>1.3.5</i>	<i>O ritmo circadiano e a função reprodutiva</i>	43
1.4	Distúrbios do comportamento relacionados ao sono e ritmo circadiano	44
<i>1.4.1</i>	<i>Depressão</i>	44
<i>1.4.2</i>	<i>Fadiga</i>	46
1.5	Sono, ritmo circadiano e diabetes mellitus gestacional	47
<i>1.5.1</i>	<i>Alterações do sono e Diabetes Mellitus Gestacional</i>	47

2	METODOLOGIA	49
2.1	Objetivos	49
2.1.1	<i>Objetivo geral</i>	49
2.1.2	<i>Objetivos específicos</i>	49
2.2	Pacientes e métodos	50
2.2.1	<i>Desenho do estudo</i>	50
2.2.2	<i>População do estudo</i>	51
2.2.2.1	<i>Estudo em gestantes com DMG</i>	51
2.2.2.1.1	Critérios de elegibilidade.....	52
2.2.2.2	<i>Estudo em gestantes de risco habitual</i>	53
2.2.2.2.1	Critérios de elegibilidade.....	54
2.2.2.2.2	Amostra.....	54
2.2.3	<i>Medidas de desfecho</i>	55
2.2.3.1	Avaliação clínica.....	55
2.2.3.2	<i>Qualidade do sono</i>	56
2.2.3.3	<i>Sonolência diurna</i>	56
2.2.3.4	<i>Insônia</i>	56
2.2.3.5	<i>Sintomas Depressivos</i>	57
2.2.3.6	<i>Fadiga</i>	57
2.2.3.7	<i>Cronótipo</i>	58
2.2.3.8	<i>Diário do sono</i>	58
2.2.3.9	<i>Actigrafia</i>	59
2.2.3.10	<i>Dosagem de 6-Metoximelatonina urinária</i>	60
2.2.3.11	<i>O tratamento</i>	61
2.2.3.12	<i>Desfechos da gestação</i>	61
2.2.3.12.1	Desfechos maternos.....	61
2.2.3.12.2	Desfechos Fetais.....	62
2.3	Aspectos éticos	63

3	ESTUDO 01: Alterações do sono, cronótipo e suas inter-relações em pacientes com Diabetes Mellitus Gestacional e gestantes com risco habitual.....	65
3.1	Hipótese.....	65
3.2	Objetivos.....	65
3.2.1	<i>Objetivo geral.....</i>	65
3.2.1	<i>Objetivos específicos.....</i>	65
3.3	Materiais e Métodos.....	65
3.3.1	<i>População do estudo.....</i>	65
3.3.2	<i>Desenho do estudo.....</i>	66
3.3.3	<i>Instrumentos e Medidas.....</i>	67
3.4	Análise estatística.....	68
3.5	Resultados.....	68
3.6	Discussão.....	71
3.7	Conclusão.....	73
4	ESTUDO 02: Alterações do sono, humor e fadiga e os desfechos maternos e neonatais em pacientes com Diabetes Mellitus Gestacional.....	74
4.1	Hipótese.....	74
4.2	Objetivos.....	74
4.2.1	<i>Objetivos gerais.....</i>	74
4.2.2	<i>Objetivos específicos.....</i>	74
4.3	Metodologia e casuística.....	75
4.3.1	<i>População do estudo.....</i>	75
4.3.1.1	<i>Critérios de elegibilidade.....</i>	75
4.3.2	<i>Desenho do estudo.....</i>	75
4.3.3	<i>Instrumentos e medidas.....</i>	76
4.4	Análise Estatística.....	77
4.5	Resultados.....	77
4.6	Discussão.....	96
4.7	Conclusões.....	100

5	ESTUDO 03: Diabetes Mellitus Gestacional, Vespertinidade e Desfechos gestacionais adversos.....	101
5.1	Hipótese.....	101
5.2	Objetivos.....	101
5.2.1	<i>Objetivo Geral.....</i>	101
5.2.2	<i>Objetivos específicos.....</i>	101
5.3	Materiais e métodos.....	101
5.3.1	<i>População do estudo.....</i>	101
5.3.1.1	<i>Critérios de elegibilidade.....</i>	102
5.3.2	<i>Desenho do estudo.....</i>	102
5.3.3	<i>Coleta de dados.....</i>	103
5.3.4	<i>Instrumentos e medidas.....</i>	103
5.4	Análise Estatística.....	104
5.5	Resultados.....	105
5.6	Discussão.....	108
5.7	Conclusão.....	111
6	ESTUDO 04: Alterações do sono e o controle glicêmico em pacientes com DMG: um estudo comportamental e actigráfico.....	112
6.1	Hipótese.....	112
6.2	Objetivos.....	112
6.2.1	<i>Objetivo Geral.....</i>	112
6.2.2	<i>Objetivos específicos.....</i>	112
6.3	Materiais e métodos.....	112
6.3.1	<i>Desenho do estudo.....</i>	112
6.3.2	<i>População do estudo.....</i>	113
6.3.2.1	<i>Critérios de elegibilidade.....</i>	113
6.3.2.2	<i>Critérios de exclusão.....</i>	113
6.3.3	<i>Instrumentos e medidas.....</i>	114
6.3.3.1	<i>O controle glicêmico.....</i>	114
6.3.3.2	<i>Medidas subjetivas do sono.....</i>	114
6.3.3.2.1	Questionário de qualidade do sono.....	114
6.3.3.2.2	Diário do sono.....	115

6.3.3.3	<i>Medida objetiva do sono</i>	115
6.3.3.3.1	Actigrafia.....	115
6.4	Análise Estatística	115
6.5	Resultados	116
6.5.1	<i>A análise do controle glicêmico através da medida da hemoglobina glicada (HbA1c)</i>	118
6.5.2	<i>A análise de parâmetros actigráficos e a glicemia capilar</i>	119
6.6	Discussão	121
6.7	Conclusão	123
7	ESTUDO 05: A melatonina noturna em gestantes com Diabetes Méliú Gestacional: Um estudo de caso-controlé	124
7.1	Objetivos	124
7.1.1	Objetivo geral	124
7.1.2	Objetivos específicos	124
7.2	Metodologia e casuística	124
7.2.1	<i>População do estudo</i>	124
7.2.2	<i>Coleta de dados</i>	125
7.2.2.1	<i>Instrumentos e medidas</i>	125
7.2.2.2	<i>Coleta de 6-sulfametoximelatonina urinária (MT6s)</i>	125
7.3	Análise estatística	126
7.4	Resultados	126
7.5	Discussão	128
7.6	Conclusão	130
	REFERÊNCIAS	131
	ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO ALTERAÇÕES DO SONO E DO RITMO CIRCADIANO EM PACIENTES COM DIABETES GESTACIONAL	146
	ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO SONO E RITMO CIRCADIANO EM GESTANTES SAUDÁVEIS	

ACOMPANHADAS EM UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE NO MUNICÍPIO DE FORTALEZA	149
ANEXO C - QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO ALTERAÇÕES DO SONO E DO RITMO CIRCADIANO EM PACIENTES COM DIABETES GESTACIONAL	151
ANEXO D - QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO - GESTANTES RISCO HABITUAL.....	153
ANEXO E - ESCALA DE PITTSBURGH PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO SONO	155
ANEXO F - ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH	157
ANEXO G - ÍNDICE DE GRAVIDADE DE INSÔNIA	158
ANEXO H - EDINBURGH POSTNATAL DEPRESSION SCALE (EPDS)	159
ANEXO I – QUESTIONÁRIO DE ESCALA DE ESTADO FUNCIONAL FATIGUE SEVERITY SCALE (FSS).....	161
ANEXO J - QUESTIONÁRIO DE MATUTINIDADE-VESPERTINIDADE Versão de Autoavaliação (MEQ-SA)1.....	162
ANEXO K – DIÁRIO DE SONO.....	167
ANEXO L - AVALIAÇÃO DE DADOS PÓS-PARTO.....	168
ANEXO M – GLICEMIA E REGISTRO ALIMENTAR SETOR DE NUTRIÇÃO E ENFERMAGEM - CIDH	169

1 INTRODUÇÃO

1.1 Diabetes Mellitus Gestacional

1.1.1 Considerações Gerais

Durante a gestação, ajustes no metabolismo materno são importantes para atingir um equilíbrio adequado e suprir a nova demanda metabólica materna e fetal, ao passo que a sensibilidade à insulina, também, sofre ajustes, conforme os requisitos do período gestacional.

No início, observam-se um aumento na sensibilidade à insulina e consequente aumento na captação de glicose e estímulo da lipogênese, em preparo para o aumento das demandas energéticas previstas com o progredir da gestação (DI CIANNI *et al.*, 2003; HERNANDEZ; FRIEDMAN; BARBOUR, 2020).

O desenvolvimento da resistência à insulina que ocorre durante a segunda metade da gestação é uma adaptação fisiológica, mediada pelos hormônios placentários antagônicos à insulina, incluindo-se o estrogênio, a progesterona, o hormônio do crescimento, o lactogênio placentário e o cortisol (CATALANO *et al.*, 1991).

O aumento da resistência à insulina tem por objetivo ampliar a oferta de glicose no sangue materno e alargar a sua disponibilidade para o feto. O transporte de glicose pela placenta é mediado pelo transportador de glicose GLUT-1, e sua ação independe de insulina. Além disso, observam-se um ajuste nos mecanismos neuro-hormonais de controle da fome e saciedade, mediado por leptina e grelina, e redução na atividade da adiponectina, resultando em uma redução da saciedade (PLOWS *et al.*, 2018).

A gestação também se caracteriza por um perfil mais inflamatório em relação ao estado pré-gravídico (CHRISTIAN; PORTER, 2014), e a associação com a obesidade pode resultar em uma exacerbação de um estado inflamatório crônico de baixo grau. Isso pode relacionar-se a desfechos adversos, tais como a prematuridade, a hipertensão e o Diabetes Mellitus Gestacional (DMG).

O DMG é definido como uma intolerância à glicose em graus variáveis, diagnosticada durante a gestação, que reverte após o parto e que não pode ser claramente definido como doença pré-existente (IADPSG, 2010). O DMG é uma complicação observada com frequência, afetando entre 3% a 25% das gestantes, de acordo com o método diagnóstico empregado e a população estudada (ZHU; ZHANG, 2016). A adoção de critérios diagnósticos mais rigorosos desde 2010, com base nas recomendações do IADPSG (INTERNATIONAL

ASSOCIATION OF DIABETES AND PREGNANCY STUDY GROUPS CONSENSUS PANEL *et al.*, 2010), mostrou um aumento mundial na prevalência de Diabetes Mellitus tipo 2 em mulheres cada vez mais jovens. Também foram demonstrados um aumento do número de gestações em idades mais avançadas e um incremento progressivo da prevalência de obesidade em mulheres em idade fértil. Possivelmente, a adoção de um estilo de vida pouco saudável nesta população tem contribuído para este aumento progressivo na prevalência de DMG (LAVERY *et al.*, 2017).

1.1.2 Epidemiologia

Em 2019, dados da *International Diabetes Federation* - IDF sugeriam que cerca de 20,4 milhões de nascidos vivos tiveram alguma forma de hiperglicemia na gestação, sendo 83,6% desse quantitativo resultado de DMG, enquanto 7,9% resultaram de Diabetes detectado antes da gravidez, e 8,5%, devido ao Diabetes detectado pela primeira vez na gravidez.

Além disso, a maior parte dos casos de hiperglicemia na gestação são notados em países de baixa e média renda, onde o pré-natal é de difícil acesso para boa parcela da população (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2019). Esses números demonstram o grande impacto causado pelo DMG nos sistemas de saúde e reafirmam sua relevância para a saúde pública.

No Brasil, uma reanálise do Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional – EBDG, utilizando-se dos novos critérios propostos pelo *International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group* (IADPSG) estima uma prevalência de DMG em 18% das gestações (TRUJILLO *et al.*, 2015). Tendo em vista que o número de nascidos vivos no Brasil é de cerca de 3 milhões por ano (DATASUS, 2018), o potencial impacto para os serviços de saúde desses novos critérios é de que mais de meio milhão de mulheres seriam afetadas por DMG a cada ano no país.

1.1.3 Fisiopatogênese

Um ambiente inflamatório, resultante da liberação de citocinas no leito placentário, combinado com uma elevação da adiposidade materna e diminuição da atividade física, contribuem para alterar a tolerância à glicose na gravidez. Para manter o metabolismo glicêmico adequado, observa-se uma hiperplasia e hipertrofia das células B-pancreáticas, aumentando a capacidade secretória do pâncreas. Com o progredir da gestação, as demandas

pancreáticas aumentam progressivamente (ALEJANDRO *et al.*, 2020).

Algumas mulheres não conseguem manter o controle glicêmico adequado e desenvolvem DMG. Sabe-se que a resistência à insulina isolada não é suficiente para promover a eclosão do diabetes manifesto. A maioria das mulheres com DMG apresentam, adicionalmente, uma disfunção das células β , que se manifesta em um cenário de resistência crônica à insulina, já existente antes da gestação. Mulheres magras ou obesas com DMG apresentam diferentes graus de disfunção em sua capacidade de estimular a utilização da glicose por tecidos periféricos, e de suprimir a produção hepática de glicose e ácidos graxos (KAAJA; RÖNNEMAA, 2008). Todos esses fatores atuam em conjunto no DMG.

1.1.4 Diagnóstico

Nas últimas décadas, o conceito e o diagnóstico de DMG têm sofrido várias mudanças, de modo que até o momento não existem consensos na literatura mundial.

Entidades internacionais adotam diferentes critérios diagnósticos, de acordo com os recursos disponíveis. A Associação Americana de Diabetes considera atualmente a definição semelhante ao IADPSG, porém só reconhece o DMG em casos com o diagnóstico no segundo ou terceiro trimestres (ADA, 2020). Em 2013, a Organização Mundial de Saúde (OMS), utilizando como base os dados do IADPSG, reformulou as suas recomendações para o diagnóstico de DMG, sugerindo que mulheres que preenchessem critérios para diabetes tipo 2 fora da gestação, as quais apresentam glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl ou glicemia de 2h no teste oral de tolerância à glicose ≥ 200 mg/dl, fossem incluídas no grupo de mulheres com “diabetes diagnosticado na gestação”.

Em 2017 um estudo de consenso entre as SBD/FEBRASGO/OPAS e o Ministério da Saúde publicou um documento sugerindo a adoção oficial no Brasil do Consenso Brasileiro de Diagnóstico de Diabetes Gestacional, no qual se define o DMG baseado em critérios adotados pela OMS como uma intolerância a carboidratos de graus variáveis, que tem início durante a gestação atual e não preenche os critérios diagnósticos de diabetes mellitus franco (WHO, 2014; OPAS; MS; FEBRASGO, 2017).

A hemoglobina glicada (HbA1c) $\geq 5,9\%$ no primeiro trimestre tem sido sugerida como um importante fator de risco para o diagnóstico de DMG, assim como um fator previsível de desfechos adversos na gestação (MAÑÉ *et al.*, 2019; HUGHES *et al.*, 2014).

1.1.5 Tratamento

O tratamento do DMG é feito, principalmente, com a terapia nutricional e o estímulo da atividade física. Esta terapia é adequada para o controle metabólico de cerca de 80% dos casos (BROWN *et al.*, 2017). O acompanhamento multidisciplinar é fundamental para o bom controle, e a monitorização glicêmica se faz essencial para uma tomada de decisões em relação ao tratamento indicado em cada caso, já que a conduta no DMG é individualizada e baseada em critérios adotados no Brasil (OPAS; MS; FEBRASGO, 2017).

O automonitoramento da glicemia capilar é a medida de escolha para orientar o tratamento do DMG, devido ao comportamento instável da glicemia na gestação, associado à sua natureza assintomática. A HbA_{1c} pode ser utilizada como um marcador evolutivo do tratamento, de forma que níveis mais elevados estão associados ao aumento no risco de desfechos na gestação (SUGAWARA *et al.*, 2016).

O tratamento farmacológico é indicado quando não se consegue atingir o alvo glicêmico duas semanas após uma intervenção alimentar adequada (Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020). A insulina, devido a sua eficácia comprovada e passagem mínima pela barreira placentária, é a primeira escolha na terapêutica medicamentosa para controle glicêmico no período gestacional no Brasil (OPAS; MS; FEBRASGO, 2017).

Todavia, há estudos que atestam a segurança e eficácia da metformina no tratamento do DMG. A metformina é adotada como o tratamento de escolha em alguns países do mundo, e é indicada como uma opção terapêutica, também, no Brasil, em situações nas quais o tratamento com insulina apresenta dificuldades de êxito (OPAS; MS; FEBRASGO, 2017).

1.1.6 Complicações do Diabetes Mellitus Gestacional

Mulheres com DMG, mesmo em casos mais leves, têm um maior risco de desfechos gestacionais adversos (JU *et al.*, 2008). Observa-se um maior número de partos induzidos ou cesareanos (HOD *et al.*, 1991). Desordens hipertensivas da gestação também representam um agravamento à saúde da gestante com DMG. Aproximadamente 10 a 30% destas mulheres desenvolvem pré-eclâmpsia, outro distúrbio grave da gestação (MONTORO *et al.*, 2005).

A incidência aumenta com a gravidade do DMG e aumento do IMC pré-gestacional, o que predispõe a complicações perinatais graves, como morte perinatal,

prematuridade e retardo de crescimento intrauterino (KALAGIRI *et al.*, 2018).

Sabe-se que o DMG é fator de risco para o posterior desenvolvimento de diabetes tipo 2 e doença cardiovascular. Cerca da metade das mulheres com DMG irá desenvolver diabetes tipo 2, num período de 4 a 8 anos após o parto. Quando não diagnosticado e tratado adequadamente, o DMG traz também aumento considerável dos riscos de desfechos perinatais adversos associados à hiperinsulinemia fetal (BILLIONNET *et al.*, 2017).

No primeiro trimestre, a hiperglicemia materna pode causar embriopatia diabética, que resulta em defeitos congênitos e abortos espontâneos. No segundo e terceiro trimestres, a hiperglicemia materna pode causar hiperglicemia fetal, hiperinsulinemia, hipocalcemia, policitemia, hiperbilirrubinemia, hipertrofia miocárdica, retardo na maturação pulmonar e desconforto respiratório ao nascer, nascimento com peso grande para a idade gestacional (GIG) e macrossomia, que se associa à obesidade infantil e ao risco aumentado de Síndrome Metabólica (SM) na vida adulta (MIRGHANI DIRAR; DOUPIS, 2017).

Esses resultados perinatais e de longo prazo na prole, após a exposição ao diabetes, estão diretamente relacionados ao controle glicêmico durante a gravidez (FALAVIGNA *et al.*, 2012; MIRGHANI DIRAR; DOUPIS, 2017). No entanto, apesar das melhorias recentes no controle glicêmico materno e de uma redução da frequência de complicações perinatais, a prevalência de resultados adversos no DMG à gravidez continua a ser maior do que na população em geral (SZMUILOWICZ; JOSEFSON; METZGER, 2019). Diante disso, considera-se muito importante a investigação de fatores que possam contribuir para os desfechos adversos, além da hiperglicemia.

Nos últimos 20 anos, muito tem sido esclarecido a respeito dos mecanismos que levam ao diabetes, sendo o estilo de vida adotado na contemporaneidade, o qual inclui o sedentarismo, a má alimentação, o stress, a resistência à insulina e a obesidade, o principal fator de risco. Outro aspecto do estilo de vida atual que tem despertado o interesse científico como fator associado à obesidade, à síndrome metabólica, ao diabetes e à doença cardiovascular são os distúrbios do sono e ritmo circadiano.

1.2 O sono

1.2.1. Considerações Gerais e Epidemiologia

O sono é um estado biológico vital para a restauração energética diária de todos os seres humanos, independentemente de idade ou sexo. O sono exerce influência determinante

no aprendizado, na memória, no reparo celular e no desenvolvimento cerebral. Além da função restaurativa neurobiológica, o ciclo sono vigília é um dos ritmos circadianos mais importantes para a manutenção do equilíbrio de vários sistemas do corpo humano, bem com influencia no equilíbrio imunológico, endócrino, metabólico e cardiovascular (MATTOS *et al.*, 2020)

A redução das horas de sono resulta em distúrbios funcionais de diversos sistemas e se associa à sonolência diurna excessiva, à redução de desempenho neurocognitivo, à fadiga e ao comprometimento do sistema imunológico (HECKMAN *et al.*, 2020). Transtornos agudos ou crônicos do sono têm sido associados ao aumento dos marcadores inflamatórios sistêmicos, como IL-1, IL-6 e TNF (ALDABAL, 2011).

A importância desse sistema é tal, que estudos epidemiológicos têm demonstrado que os desvios do que se considera por “sono normal” são associados ao aumento da mortalidade por todas as causas (VGONTZAS *et al.*, 2010; CAPPUCCIO *et al.*, 2010; CASTRO-COSTA *et al.*, 2011; CHIEN *et al.*, 2010).

Nas últimas décadas, a epidemia de diabetes e obesidade tem assustado o mundo. Observa-se, neste mesmo período, uma queda importante na qualidade e na quantidade do sono da população. Uma redução voluntária nas horas de sono tem se tornado cada vez mais frequente, devido às demandas e aos comportamentos peculiares na sociedade atual (SPIEGEL *et al.*, 2005).

Estudos epidemiológicos mostram que aproximadamente um terço dos adultos relata dormir menos de 6 horas por noite, o que leva alguns autores a considerarem que se vive, atualmente, numa sociedade com privação crônica de sono (SPIEGEL *et al.*, 2005).

Diversos distúrbios do sono têm sido identificados, incluindo a apneia do sono, a insônia, os movimentos periódicos das pernas e as alterações do ritmo circadiano. Hábitos como má higiene do sono e consumo de substâncias psicoativas, dentre outros, influenciam negativamente o sono. O estilo de vida atual também contribui para um aumento da prevalência de tais condições.

1.2.2 Sono e metabolismo

O ciclo fisiológico do sono se compõe de várias fases, as quais alternam entre períodos de sono: REM (movimentos oculares rápidos) e Não-REM: estágios N1, N2, N3. O estágio N3 também é conhecido como sono de ondas lentas (Slow wave sleep - SWS). Cada ciclo tem períodos aproximados de 90 minutos e se repete entre 4 a 6 vezes ao longo da noite

(REUTRAKUL; VAN CAUTER, 2014).

Este processo fisiológico é parcialmente controlado pelo relógio biológico interno, porém, o comportamento humano e as influências externas (Zeitgebers) podem interferir no ritmo vigília-sono e provocar alterações na duração e na qualidade do sono.

Estudos sugerem que o sono REM e o não-REM (SWS - sono de ondas lentas) estão funcionalmente conectados ao controle do apetite e ao metabolismo da glicose, respectivamente. O início do sono de ondas lentas caracteriza-se por mudanças neurofisiológicas, metabólicas e hormonais, que influenciam a homeostase da glicose, incluindo a redução da utilização de glicose pelo cérebro, o estímulo da liberação de hormônio do crescimento, a inibição da atividade corticotrófica, a redução da atividade simpática e o aumento no tônus vagal (MESARWI *et al.*, 2013). Distúrbios que se dão nessa fase do sono certamente resultariam em prejuízo para o metabolismo glicêmico. Em estudo com utilização de técnicas de fragmentação do sono, sem prejuízo da quantidade total desse, demonstra-se que a supressão de ondas lentas por 3 noites resulta em redução de 25% na sensibilidade à insulina, e em 23% na tolerância à glicose do Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) (TASALI *et al.*, 2008).

O equilíbrio hormonal sofre influência direta do ciclo vigília-sono e, da mesma forma, doenças endócrinas e metabólicas podem causar ou exacerbar os distúrbios do sono (MORGAN; TSAI, 2015). Particularmente, o metabolismo da glicose, insulina e hormônios relacionados com o apetite e o metabolismo energético apresentam uma inter-relação com o sono (SPIEGEL *et al.*, 2005).

Uma relação entre o metabolismo da glicose e a redução do sono de ondas lentas foi também observada em outros estudos (STAMATAKIS; PUNJABI, 2010; HERZOG *et al.*, 2013). Da mesma forma, observou-se uma redução na quantidade de sono de ondas lentas em pacientes com DM tipo 2 (BOPPARAJU; SURANI, 2010). Assim, anormalidades na arquitetura do sono influenciam o metabolismo da glicose.

Dessa forma, deve ser reconhecido que existe uma inter-relação complexa entre o sono e o controle hormonal. Alterações específicas relacionadas ao sono associam-se ao desequilíbrio hormonal, contribuindo para o metabolismo anormal da glicose. Podemos citar, como exemplo, o efeito negativo que a privação do sono exerce sobre o controle glicêmico no diabetes (PEREZ *et al.*, 2018). De forma reversa, em pacientes com diabetes se observa também uma redução na qualidade do sono (OGILVIE; PATEL, 2018). Ademais, alterações do sono associam-se a uma hipersecreção de leptina e em interferências no metabolismo da grelina, ocasionando maior ingestão de carboidratos no período acordado, podendo

desencadear ou agravar sobrepeso e obesidade.

A privação do sono reduz a utilização de glicose cerebral, aumenta os níveis de cortisol por hiperativação do eixo hipotálamo-hipófise adrenal e altera padrão secretor de HGh (somatotropina) noturno (REUTRAKUL; VAN CAUTER, 2018). Secundariamente, ocorre uma interferência na secreção de glucagon e insulina, bem como no aumento nos níveis de glicose séricos (DEPNER; STOTHARD; WRIGHT, 2014).

Em consonância com os estudos clínicos, estudos experimentais sugerem que tempo insuficiente de sono reduz a sensibilidade à insulina e à hipóxia intermitente presente nos distúrbios respiratórios do sono, alterando o metabolismo da glicose em animais (LEE; NG; CHIN, 2017). Com relação à gestação, uma meta-análise de estudos epidemiológicos observacionais, envolvendo 9.795 pacientes, demonstrou que, mesmo após o ajuste para o Índice de Massa Corpórea (IMC), mulheres com transtorno ventilatório do sono têm um risco três vezes maior de desenvolver alterações na tolerância à glicose (LUQUE-FERNANDEZ *et al.*, 2013).

1.2.3 Avaliação do sono

De forma geral, a avaliação do sono se inicia com uma anamnese direcionada às atividades diurnas e noturnas, ou seja, sobre o sono. O uso de diários do sono e o registro dia e noite através de actígrafos, permitem avaliar o nível de atividade diurna e o sono por períodos prolongados. A actigrafia é um recurso que permite registrar períodos de desempenho e repouso utilizando um acelerômetro. A presença de movimentos é interpretada como vigília, e sua ausência, como sono.

O acelerômetro pode colher dados por períodos prolongados na rotina habitual do indivíduo (ANCOLI-ISRAEL *et al.*, 2003; SADEH, 2011). Os dados são posteriormente transferidos para um programa de computador, que identifica períodos de sono e vigília, bem como tempo total de sono, percentual do tempo dormindo e acordado, período de latência do sono e número de despertares.

A actigrafia tem boa confiabilidade quando comparada com a polissonografia para a avaliação de padrões de sono/vigília, sendo considerado um método eficaz para a avaliação objetiva do sono e seus transtornos (MARINO *et al.*, 2013; SMITH *et al.*, 2018; WALIA; MEHRA, 2019). A polissonografia, por sua vez, é considerada o padrão ouro para a avaliação da estrutura do sono. O referido exame é realizado durante uma noite inteira, mimetizando-se as condições de sono habituais do indivíduo. Não obstante, o dito procedimento consiste no

registro contínuo do eletroencefalograma (EEG), eletro-oculograma (EOG), eletromiograma do mento (EMG) e dos membros inferiores, fluxo aéreo nasal e bucal, movimentos respiratórios, saturação periférica de oxigênio (SpO₂) e eletrocardiograma (ECG). Esse estudo caracteriza a microarquitetura do sono, a função respiratória e a atividade motora durante o sono (BOULOS *et al.*, 2019).

1.2.4 Alterações do sono na gestação

As características do sono sofrem modificações desde o início da gestação, adaptando-se aos ajustes na fisiologia endócrina e às mudanças anatômicas maternas (WARD, 2017). No primeiro trimestre, observa-se um aumento da duração do sono (HEDMAN *et al.*, 2002; WARD, 2017), no entanto, a queixa de fadiga e sonolência diurna é frequente neste período e é atribuída à queda na qualidade do sono, ocasionada tanto por despertares frequentes como por um desbalanço na secreção de progesterona, com efeito sedativo, e o tipo de estrogênio secretado, capaz de interferir na arquitetura do sono (DORSEY; DE LECEA; JENNINGS, 2021).

Durante o segundo trimestre, a duração do sono começa a diminuir, com melhora em sua eficiência. Porém, com o progredir da gestação, observa-se piora progressiva do sono, com queda na duração e aumento do tempo acordado após o início do sono (WASO; O'KEEFFE; ST-ONGE, 2013; MINDELL; COOK; NIKOLOVSKI, 2015; MICHELI *et al.*, 2011). Queixas subjetivas relacionadas ao sono durante o aludido período têm sido relatadas como um fenômeno característico da gestação, contudo, faz-se necessário o diagnóstico de situações que possam levar ao risco à saúde materna e fetal. A prevalência de má qualidade do sono está presente em torno de 45,7% das gestantes (SEDOV *et al.*, 2018) e resulta em aumento da sonolência diurna e da fadiga.

Alterações fisiológicas e bioquímicas próprias da gravidez, tais como o ganho de peso, a congestão vascular e o edema de mucosas, colocam as mulheres em risco de desenvolvimento de distúrbios do sono específicos, sendo eles a insônia, a apneia obstrutiva do sono (OSA) e a doença de Willis Ekbohm ou síndrome das pernas inquietas (SPI) (ROMERO; BADR, 2014).

Transtornos pré-existentes também são agravados durante a gestação. A maioria das gestantes apresenta múltiplos despertares noturnos, atribuídos a alterações hormonais, transtornos de ansiedade, fadiga e desconforto físico associado ao período gestacional (HALL *et al.*, 2009). O aumento na noctúria fragmenta o sono e compromete a sua arquitetura. Essas

alterações têm maior prevalência à medida que a gestação progride do segundo para o terceiro trimestre, conforme se vislumbra em estudos realizados através de questionários de avaliação da qualidade do sono e com polissonografia (NAUD *et al.*, 2010).

Apesar de subdiagnosticados, os transtornos do sono na gestação podem afetar funções endócrinas, metabólicas e neurológicas da mãe. Referidas funções são críticas para a manutenção de uma gestação saudável e para o desenvolvimento fetal adequado (IZCIBALSERAK; PIEN, 2014).

A influência do sono para uma gestação de baixo risco tem sido um assunto que une a atenção de epidemiologistas, clínicos e da comunidade científica. Nos últimos anos, as evidências de que os distúrbios do sono estão relacionados aos desfechos adversos na gestação têm se tornado cada vez mais robustas (BOURJEILY *et al.*, 2010; REUTRAKUL *et al.*, 2018a; SHEN *et al.*, 2018; LI *et al.*, 2018; YANG *et al.*, 2020).

Em uma pesquisa de revisão sistemática e meta-análise, na qual foram incluídos 36 estudos de coorte, 9 de caso-controle e 20 transversais, realizados entre 1996 e 2018, e contabilizando dados de 56.770.980 pacientes, com o foco em dados de ronco, SAOS, má qualidade do sono e extremos de duração do sono, observou-se que os distúrbios do sono foram associados a um aumento no risco de pré-eclâmpsia (aOR: 2.77; 95% CI: 1.81 to 4.24), DMG (aOR: 1.96; 95% CI: 1.62 to 2.38), parto Cesariano (aOR:1.99; 95% CI: 1.70 to 2.33), depressão (aOR: 3.98; 95% CI: 2.74 to 5.77) e prematuridade (aOR: 1.95; 95% CI: 1.55 to 2.45) (YANG *et al.*, 2020).

Apesar das evidências, a avaliação do sono na anamnese e orientações de medidas de higiene do sono durante a gestação não têm sido adequadamente incluídas na rotina do atendimento pré-natal por muitos provedores de saúde, evidenciando que o costume de que “dormir mal faz parte da rotina da gestação” ainda é prevalente.

Convém ressaltar que muitos aspectos relacionados ao sono na gestação, particularmente no diabetes, ainda não são bem conhecidos. Entretanto, os distúrbios do sono têm sido associados ao desenvolvimento de DMG (ZHONG C *et al.*, 2018). Medidas objetivas do sono reforçam o conhecimento de que o sono de curta duração estaria relacionado à hiperglicemia materna (REUTRAKUL S *et al.*, 2018).

1.2.5 Patologias específicas do sono

1.2.5.1 Insônia

A insônia é o distúrbio do sono mais frequente. Seus sintomas podem estar presentes em até 30% da população, sendo a sua prevalência de 3,9% a 22,1%, de acordo com os critérios diagnósticos utilizados (OHAYON; REYNOLDS, 2009).

Devido a sua natureza multidimensional, a insônia já foi definida por diferentes critérios. Segundo a classificação da academia americana de medicina do sono, atualmente, conceitua-se como uma dificuldade persistente para o início, duração, consolidação ou qualidade do sono, que ocorre a despeito de oportunidade e circunstâncias adequadas para adormecer, resultando em prejuízo no funcionamento diurno (SATEIA, 2014). Considera-se insônia crônica quando a ausência do sono persiste por mais de 3 meses (MORIN *et al.*, 2015).

Na gestação, o sintoma de insônia é também o distúrbio do sono mais bem documentado, com aumento progressivo da prevalência com o avançar da gestação, podendo ser referido por até 70% das gestantes no final do terceiro trimestre (DÖRHEIM; BJORVATN; EBERHARD-GRAN, 2012; FERNÁNDEZ-ALONSO *et al.*, 2012).

Antecedentes de insônia, que sejam prévios à gestação, são o principal fator de risco, de modo que a identificação e abordagem precoce destas pacientes é crucial para o controle do distúrbio em apreço na gestação (ROMÁN-GÁLVEZ *et al.*, 2018), visto que a sua influência nos desfechos adversos da gestação, tal como a hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, desenvolvimento de diabetes gestacional, depressão, parto prematuro e parto cesárea não planejado está bem estabelecida na literatura (NODINE; MATTHEWS, 2013; DROZDOWICZ-JASTRZEBSKA *et al.*, 2017; POLO-KANTOLA *et al.*, 2017; FELDER *et al.*, 2017).

O sintoma de insônia relaciona-se com frequência a outros transtornos do sono e distúrbios psiquiátricos, compreendendo, ainda, a síndrome das pernas inquietas (SPI), a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), os distúrbios do ritmo circadiano, os transtornos de ansiedade e a síndrome do pânico, assim como os distúrbios do humor e depressão (FREEMAN *et al.*, 2020).

1.2.5.2 Doença de Willis-Ekbom ou Síndrome das pernas inquietas - SPI

A síndrome das pernas inquietas (SPI) é uma desordem neurológica caracterizada pela presença de desconforto, especialmente, nos membros inferiores, podendo, ainda, afetar outras regiões do corpo. A SPI pode variar de intensidade ao longo do dia, piorando, geralmente, no período noturno. Esse sintoma é aliviado por movimentação da parte corporal afetada (FRÖHLICH *et al.*, 2015).

A maioria dos pacientes têm formas primárias de SPI, onde se reconhece a presença de significativa contribuição genética. No entanto, em cerca de 1/3 dos casos, a SPI é secundária a outras condições, tais como neuropatias periféricas e outros distúrbios metabólicos. A gestação, o diabetes mellitus, as doenças inflamatórias reumáticas e o distúrbio comportamental do sono REM estão entre os principais fatores de risco para a referida síndrome (FRÖHLICH *et al.*, 2015).

Os sintomas tendem a melhorar com a movimentação voluntária, obrigando o paciente a levantar-se da cama, o que pode provocar tanto uma dificuldade para iniciar o sono quanto fragmentações do sono, com despertares prolongados ao longo da noite (TRENKWALDER *et al.*, 2018).

Encontram-se na literatura estudos que sugerem uma maior prevalência de SPI na gestação (PANVATVANICH; LOLEKHA, 2019), bem como em pacientes com diabetes (TRENKWALDER *et al.*, 2018). Diante disso, pode-se considerar que a SPI tem um papel relevante na interferência do sono de gestantes com DMG.

Há estudo que relata que, em pacientes acima de 40 anos, a história pregressa de DMG aumentou em 3 vezes o risco de ter SPI (*odds ratio* [OR] = 2,7, 95% intervalo de confiança [CI] = 1,3, 5,3), mesmo após ajuste para os fatores de confusão (INNES *et al.*, 2015). Quando da realização da dita pesquisa, não foram encontrados na literatura relatos sobre a prevalência de SPI durante a gestação em mulheres com DMG.

1.2.5.3 Síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS)

A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) caracteriza-se, de forma geral, por anormalidades obstrutivas das vias respiratórias que ocorrem de forma intermitente durante o sono. São observados episódios de obstrução total (apneia) ou parcial (hipopneia) da via aérea superior. A SAOS é o distúrbio respiratório mais comum no qual se pode observar a parada completa dos esforços respiratórios por dez segundos ou mais (período de apneia) ou redução significativa da amplitude da respiração (hipopneia) (SATEIA, 2014; BADRAN; AYAS; LAHER, 2014).

Em pacientes com apneia obstrutiva do sono, interrupções do fluxo aéreo ocorrem, de forma predominante e com maior frequência, durante o sono REM, o que leva a micro despertares. A interrupção do fluxo respiratório resulta em queda de saturação da oxiemoglobina. Como consequência, a hipóxia intermitente associada à hipercapnia leva à estimulação do sistema nervoso simpático e a pulsos ou descargas de

adrenalina/noradrenalina(BAZALAKOVA, 2017).

Pacientes com SAOS têm fragmentação do sono e sono não reparador de forma semelhante a um quadro típico de insônia. A sonolência diurna é uma consequência esperada. Deve ser ressaltado que na SAOS ocorrem aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, liberação inadequada de cortisol e desequilíbrio hormonal. A SAOS associa-se ao desenvolvimento de resistência à insulina, à obesidade e ao DM tipo 2 (REUTRAKUL; VAN CAUTER, 2014). Hipertensão arterial, risco cardiovascular aumentado e acidente vascular cerebral são também encontrados (ARORA; TAHERI, 2015; DASHTI *et al.*, 2015; SOMERS *et al.*, 2008).

O diagnóstico de SAOS pode ser rastreado através da história clínica e confirmado por registro noturno por meio de polissonografia. Devido às dificuldades na disponibilidade do método, alguns instrumentos para o rastreamento da doença têm sido utilizados, dentre eles, o questionário de Berlim (CHIU *et al.*, 2017).

No Brasil, na cidade de São Paulo, um estudo epidemiológico, utilizando recursos de noite inteira através de polissonografia, mostrou uma prevalência de 32,8% na população, e uma associação com obesidade foi confirmada (TUFIK *et al.*, 2010). A prevalência de SAOS na população pode variar de aproximadamente 2% a 26%, de acordo com o método utilizado e as características da população avaliada. No entanto, estima-se que exista um alto índice de subdiagnóstico.

Na gestação, sintomas de ronco e sonolência diurna são comuns. Com o progredir do período gestacional, dado o aumento do peso e de edema característicos do estado gravídico, observa-se aumento da resistência das vias aéreas, predispondo, assim, a uma maior susceptibilidade de SAOS (FACCO *et al.*, 2010). Uma prevalência de SAOS, variando entre 7,9 a 21% das gestantes, foi registrada (SARBERG *et al.*, 2014).

Estudos epidemiológicos sugerem que o ronco e a SAOS relacionam-se com a hipertensão materna (SHARMA *et al.*, 2016), a obesidade, o diabetes mellitus, o aumento da frequência de partos cesarianos, a prematuridade e o baixo peso ao nascer (O'KEEFFE; ST-ONGE, 2013; FERNÁNDEZ ALONSO; CHEDRAUI; PÉREZ-LÓPEZ, 2015; LI *et al.*, 2018; LOCKHART *et al.*, 2015).

Além disso, em um estudo prospectivo, foram observados que os distúrbios respiratórios do sono no início da gestação relacionam-se com o desenvolvimento de DMG em mulheres com obesidade (FACCO *et al.*, 2014a). Nesse sentido, observa-se a importância de fazer o diagnóstico de SAOS na gestação. No entanto, existem limitações para o uso dos instrumentos de investigação subjetivas, usualmente utilizados fora da gestação, já que foram

desenvolvidos e validados em uma população diferente (TANTRAKUL *et al.*, 2015).

Um estudo de meta-análise avaliando a performance das escalas de *Epworth* para a avaliação de sonolência diurna (N = 420) e o questionário de Berlin (N = 604) para o risco de SAOS verificou que ambos os métodos demonstraram um poder discriminativo muito baixo para SAOS durante a gestação, sugerindo a necessidade de outros instrumentos mais adequados para a identificação do risco de SAOS (REUTRAKUL *et al.*, 2017).

A presença de sonolência diurna na gestação é um fator importante e pode estar associada à SAOS, porém deve ser ressaltado que diversas situações clínicas podem explicar a sonolência diurna na gravidez. Baseando-se no conhecimento de que gestantes com obesidade, hipertensão e história de ronco têm um risco aumentado de SAOS, pesquisadores desenvolveram, então, um modelo de quatro variáveis que apresenta maior acurácia na identificação de SAOS, principalmente, em gestantes de alto risco (FACCO *et al.*, 2012).

Nesta escala de risco de SAOS desenvolvida por Facco *et al.*, utiliza-se a soma da idade, do IMC, da hipertensão arterial e da presença de roncos com itens categóricos, equivalendo a 15 pontos. Uma pontuação maior ou igual a 75 apresentou uma sensibilidade de 85,7% e especificidade de 76,3%; valores abaixo disso demonstraram um valor preditivo negativo de 93%. Esta escala é uma opção interessante para o rastreamento de SAOS na gestação.

1.3 O ritmo circadiano

1.3.1 Considerações Gerais

Entre as causas não respiratórias dos sintomas de insônia e sonolência, talvez as mais negligenciadas sejam aquelas relacionadas a transtornos do sono por desregulação do ritmo circadiano (BJORVATN; PALLESEN, 2009). Estes transtornos se manifestam principalmente por alterações dos sistemas de temporização interno, com desalinhamento entre o período do sono e vigília nas 24 horas do dia.

O atraso na fase de sono caracteriza-se por um deslocamento do ciclo do sono para horários mais tardios e, conseqüentemente, atraso no despertar. O inverso acontece em pacientes com avanço de fase, em que há uma tendência a adormecer muito cedo e despertar precocemente, levando a ciclos sono/vigília geralmente diferentes das necessidades sociais convencionais, as quais apresentam horários específicos de adormecer e despertar. Este quadro, muitas vezes, é erroneamente interpretado como insônia inicial ou de manutenção do

sono ou sonolência matinal. Porém, quando o indivíduo segue o seu ritmo biológico, adormece normalmente e tende a apresentar sono normal.

1.3.2 O Cronótipo

A preferência de cada indivíduo por um ritmo de atividades mais matutino ou mais vespertino é definida como cronótipo. Entretanto, algumas pessoas são indiferentes quanto aos horários do ritmo circadiano. O perfil de comportamento do cronótipo tem influência pessoal de características genéticas e ambientais. A exposição à luz é um grande sincronizador do ciclo vigília/sono. Assim, o cronótipo expressa diferentes formas de sincronização do chamado relógio biológico. Essas tipologias são vitais, pois se relacionam com a predisposição natural que cada indivíduo tem de sentir picos de energia ou cansaço, de acordo com a hora do dia (ADAN *et al.*, 2012).

A base molecular é um mecanismo de *feedback* que possui uma alça autorregulatória de translação e transcrição dos produtos de um painel de genes que codificam o relógio biológico, incluindo CLOCK, BMAL1, PER1/2, CRY1/2 e REV-ERB-a (KELLY *et al.*, 2018). Sabe-se, também, que a melatonina, hormônio regulado por estes genes, é responsável por administrar essa sincronia, tendo sua liberação estimulada pela ausência de luz e seu ciclo determinando em que momento do dia estamos mais despertos e, portanto, somos mais produtivos. Em função das fases de produção desse hormônio, indivíduos apresentam diferentes cronótipos, sendo observadas também diferenças entre marcadores biológicos do ciclo sono-vigília, como temperatura corporal e ritmo do cortisol (ADAN *et al.*, 2012).

Com o objetivo de discriminar os diferentes cronótipos, em 1976, Horne e Ostberg desenvolveram um questionário de autoavaliação da cronotipagem, o *Morningness – Eveningness Questionnaire – MEQ* (HORNE; OSTBERG, 1976). O Instrumento consiste de 19 itens com escores definidos, que identificam 5 categorias, de acordo com a pontuação: 1- Definitivamente vespertino (16–30); moderadamente vespertino (31–41); indeterminado (42–58); moderadamente matutino (59–69); e definitivamente matutino (70–86). Os sujeitos classificados nas categorias Matutino (tipo M), vespertino (tipo E) e intermediário (tipo I) também foram identificados a partir do perfil de temperatura corporal. Outras escalas foram desenvolvidas para este fim, mas o MEQ é até o momento o mais utilizado, demonstrando um coeficiente de confiança adequado (LEVANDOVSKI; SASSO; HIDALGO, 2013).

As principais tipologias descritas são o cronótipo matutino, vespertino e

intermediário. O cronótipo matutino está em 25% da população e ocorre quando o pico de produção de melatonina se dá antes da meia-noite, induzindo os indivíduos a irem para a cama cedo e serem mais ativos nas primeiras horas do dia. A modalidade vespertina, na qual o pico acontece bem mais tarde, às 6h da manhã, contempla aquelas pessoas que rendem melhor à noite, mas precisam prolongar o descanso até as fases mais tardias da manhã, padrão apresentado por aproximadamente um quarto das pessoas. Por fim, o cronótipo intermediário, no qual a metade restante da população apresenta um cronótipo médio, ou seja, o pico de melatonina ocorre às 3h da manhã, é característico de indivíduos que dormem entre meia-noite e 8h da manhã, estando bem adaptados à rotina da sociedade (URBÁN; MAGYARÓDI; RIGÓ, 2011).

Em um estudo mais recente avaliando uma população de 1620 pacientes participantes do “*Korean Genome and Epidemiology Study*”, observou-se que 480 (29,6%) pacientes foram classificados como matutinos, 95 (5,8%) como vespertinos, e 1045 (64,5%) foram indiferentes (YU *et al.*, 2015).

Os cronótipos extremos estão associados a diferentes hábitos de vida e a eventos adversos que comprometem o bem-estar e a saúde do indivíduo. O cronótipo vespertino, caracterizado por um atraso na fase do sono, apresenta geralmente pior qualidade do sono e sonolência diurna, sendo associado também com distúrbios do humor e depressão (BAILEY; UDOH; YOUNG, 2014), hábitos alimentares menos saudáveis (KANERVA *et al.*, 2012), maior risco de diabetes e obesidade (MERIKANTO *et al.*, 2013), e síndrome metabólica em mulheres (YU *et al.*, 2015).

Apesar de ter se demonstrado um padrão rítmico, pouco se conhece sobre a influência do cronótipo individual na gestação. Baseando-se nos achados descritos, consideramos importante investigar o comportamento do cronótipo em relação aos desfechos da gestação como a pré-eclâmpsia, depressão, prematuridade, restrição de crescimento intrauterino e o comportamento do peso e da glicemia em mulheres que já apresentam um risco mais elevado de desfechos adversos devido ao Diabetes Mellitus gestacional.

1.3.3 O controle do ritmo circadiano e equilíbrio hormonal

O padrão fisiológico e hormonal diário do indivíduo é regulado por ritmos biológicos, que podem ser relacionados com os ciclos ambientais. Períodos de recorrência de aproximadamente 24 horas são chamados de ritmos circadianos, e o maior temporizador deste sistema é denominado de relógio central ou oscilador circadiano central, localizado no núcleo

supraquiasmático do hipotálamo. O sistema em apreço recebe e integra tanto fotossinais provenientes da retina como sinais não luminosos, como a alimentação e a temperatura corporal, para prover informações sobre o tempo e as mudanças previsíveis no ambiente, como o ciclo dia/noite (ALBRECHT, 2012). O ajuste desse sistema é determinado geneticamente por um conjunto de genes denominados “clock-genes” ou genes do relógio biológico (TOSINI *et al.*, 2008).

Para manter a homeostase fisiológica, é importante manter o ritmo de vida sincronizado com o relógio biológico interno, uma vez que a dessincronia circadiana pode aumentar o risco de doenças psicológicas e metabólicas. O estilo de vida da sociedade moderna, em que muitas atividades acontecem durante o período de “noite biológica”, acaba provocando distúrbios do sono e desalinhamento do ritmo circadiano (YOUNG; BRAY, 2007).

Isto ocorre porque esse sistema de temporização coordena ritmos de fisiologia hormonal e comportamentos, incluindo o padrão alternado de jejum e alimentação (BASS; TAKAHASHI, 2010), regulando também o ritmo de secreção de insulina e o metabolismo da glicose, alternando períodos de maior sensibilidade/tolerância à insulina, como tem sido demonstrado em alguns estudos (CIPOLLA-NETO *et al.*, 2014). Distúrbios do ciclo sono-vigília e alterações na duração e na qualidade do sono afetam esse equilíbrio, comprometendo a homeostase do metabolismo basal e desalinhando o momento da alimentação com a fisiologia de secreção hormonal, o que ocasiona aumento da atividade inflamatória sistêmica e contribui para o desenvolvimento da doença metabólica e da obesidade (FORRESTEL *et al.*, 2017; DEPNER; STOTHARD; WRIGHT, 2014).

Além do ciclo sono/vigília, a maior parte das funções biológicas apresentam um ritmo circadiano, incluindo a pressão arterial, a temperatura corporal, os níveis hormonais e o comportamento reprodutivo.

Hormônios responsáveis pela regulação metabólica têm um comportamento cíclico, sincrônico com o relógio biológico central. Interferências em sua fisiologia cíclica são responsáveis por perturbações metabólicas observadas com o desalinhamento no ritmo circadiano. O cortisol, por exemplo, tem atuação regulatória no metabolismo dos carboidratos e das proteínas, no anabolismo, e também uma potente ação anti-inflamatória (RÜGER, SCHEER, 2009; WRIGHT *et al.*, 2015). Sua secreção sofre variação nas várias fases do dia (ritmo circadiano), com os níveis mais altos pela manhã e mais baixos à noite, após o início do sono. Informações sobre o ciclo luz/escuridão são transmitidas da retina para os núcleos supraquiasmáticos do hipotálamo.

O mesmo mecanismo tem sido demonstrado em relação à síntese de leptina,

hormônio responsável pelo controle da ingestão alimentar e do gasto energético, com atuação no metabolismo da glicose e de gorduras (WRIGHT, 2009).

1.3.3.1 A melatonina

A melatonina tem um papel central na regulação do ritmo circadiano, atuando como um temporizador da maioria dos ritmos biológicos, tendo, assim, a ação sincrônica com o metabolismo sistêmico. Produzida principalmente na glândula pineal, tem seu período de secreção proporcional à duração da escuridão (noite). A exposição à luz artificial, que encurta a fase de escuro, reduz a quantidade total de melatonina produzida e secretada no sangue. A secreção de melatonina atinge níveis plasmáticos máximos entre 2 e 4 horas da madrugada. O início de secreção é geralmente em torno de 21 a 22 horas, e o fim de sua secreção entre 7 e 9 horas (ZAWILSKA *et al.*, 2009). A exposição à luz na primeira metade da noite induz um atraso do início da sua secreção (SMITH *et al.*, 2004). O ritmo diário da produção de melatonina no período noturno atinge concentração 10 vezes superior aos encontrados durante o dia (TOUITOU, 2001).

Foi descrita uma variação da concentração de melatonina com a idade. Em crianças, o pico de concentração noturna de melatonina ocorre entre 2 e 4 anos, diminuindo rapidamente até a puberdade, e de forma mais gradual no idoso (CIPOLLA-NETO *et al.*, 2018).

Na gestação, os níveis de melatonina se mantêm significativamente mais elevados à noite. Observa-se um incremento progressivo após a 24ª semana de gestação, com pico após a 32ª semana, e queda depois do segundo dia de puerpério (TAMURA *et al.*, 2008; REITER *et al.*, 2014; DAIR *et al.*, 2008).

A melatonina materna atravessa livremente a placenta e desempenha funções importantes no desenvolvimento fetal e na manutenção da saúde da placenta. Distúrbios na secreção de melatonina têm sido associados a aborto (DAIR *et al.*, 2008), prematuridade e pré-eclâmpsia (TRANQUILLI *et al.*, 2004; CIPOLLA-NETO *et al.*, 2017). Estudos sugerem que a glândula pineal fetal não é capaz de produzir melatonina. Logo, este é um hormônio de origem materna que atravessa livremente a placenta, entrando na circulação fetal, e é responsável por proporcionar informações fotoperiódicas para o feto, sincronizando a fisiologia fetal (CIPOLLA-NETO; AMARAL, 2018).

A melatonina é uma molécula primitiva, presente na maioria das espécies, com propriedades lipofílicas e hidrofílicas. Tal propriedade faz com que atravesse todas as barreiras biológicas, incluindo-se a barreira hematoencefálica e placentária. O hormônio tem

ação neuroendócrina, reprodutiva e uma variedade de funções metabólicas, como propriedades anti-oxidantes, oncostáticas e imunomoduladoras (KORKMAZ *et al.*, 2009). Suas ações autócrinas e parácrinas atuam na sinalização endócrina, sendo um temporizador e mediador hormonal em todas as células do organismo (CIPOLLA-NETO; AMARAL, 2018).

A atuação da melatonina no metabolismo da glicose apresenta um dinamismo complexo. Seu ciclo interfere em mecanismos de regulação do pico secretório e sensibilidade à grelina, às adipocinas, ao glucagon e à própria insulina, hormônios envolvidos no metabolismo da glicose e que possuem padrão de oscilação circadiana (LA FLEUR *et al.*, 1999; RUITER *et al.*, 2003; BODOSI *et al.*, 2004).

Estudos em modelos animais revelam uma relação inversa, em que o aumento na secreção de melatonina levaria a uma “*down-regulation*” da secreção de insulina, e vice-versa, sendo observado, ainda, que em uma situação sincrônica, o pico de melatonina não corresponde ao horário da alimentação (REUTRAKUL; VAN CAUTER, 2014; PESCHKE; BÄHR; MÜHLBAUER, 2013). Entretanto, muito ainda precisa ser esclarecido sobre a inter-relação entre insulina e melatonina.

1.3.4 O ritmo circadiano e o controle da pressão arterial

A pressão arterial também obedece a um comportamento rítmico, alinhado ao ciclo dia/noite, sono-vigília. A perda desse ritmo tem demonstrado ser um evento inicial e responsável por complicações cardiovasculares dentro e fora da gestação, sendo observada em estudos anteriores uma associação entre transtornos do ritmo circadiano e pré-eclâmpsia em trabalhadores de turnos (DITISHEIM *et al.*, 2013).

As relações entre a hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia e eclâmpsia (síndromes hipertensivas na gestação) e distúrbios do ritmo têm despertado muito interesse da comunidade científica. A etiopatogenia da pré-eclâmpsia inclui distúrbios antigênicos que levam a alterações placentárias, inflamação sistêmica e hipertensão. Não menos importante, a perda do ritmo da pressão arterial com supressão do descenso noturno da pressão é uma característica marcante da doença, assim como também foi observada menor variabilidade dos níveis pressóricos ao longo do dia no terceiro trimestre (SOYDINC *et al.*, 2013; HAYASE; SHIMADA; SEKI, 2014). Um padrão circadiano alterado tem sido descrito em mulheres com hipertensão gestacional (TRANQUILLI *et al.*, 2004).

A hipótese de que o desalinhamento do ritmo circadiano seria um potencial fator de risco para pré-eclâmpsia é intrigante, e poderia oferecer um novo campo de investigação e

abordagem desta doença relacionada a desfechos adversos da gestação.

1.3.5 O ritmo circadiano e a função reprodutiva

A função reprodutiva e gestação apresentam-se como fenômenos que obedecem a características cíclicas. Importantes adaptações são necessárias para o sucesso da gravidez, equilibrando as demandas fetais e placentárias com a manutenção da homeostase materna (OLCESE, 2014). Entre essas adaptações, o aumento da atividade do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (WHARFE *et al.*, 2016) e do metabolismo dos carboidratos maternos são particularmente importantes na gravidez, já que a glicose, o principal substrato energético utilizado pelo feto, obedece à oscilação circadiana. Há de se recordar que um grande número de genes que codificam enzimas glucoreguladoras tem expressão rítmica (ISHIKAWA; SHIMAZU, 1976; JONES; ROLPH, 2017).

Estudos epidemiológicos e em modelos animais apontam que a ritmicidade circadiana nos órgãos reprodutivos durante a gravidez teriam efeitos positivos no desenvolvimento fetal (AKIYAMA *et al.*, 2010). Além disso, o trabalho de Watanabe *et al.* (2013) sugere que distúrbios do ritmo durante a gestação e logo após ao nascimento podem levar a consequências importantes para o desenvolvimento do indivíduo gestado (WATANABE *et al.*, 2013).

Em humanos, evidências epidemiológicas associam o trabalho por turnos e trabalho noturno durante a gravidez com parto prematuro, baixo peso ao nascer e aborto espontâneo (WHELAN *et al.*, 2007; JIN *et al.*, 2004). Os mecanismos que levam a esses desfechos não são bem compreendidos, mas considerando que o trabalho por turno ou noturno interrompe tanto a ritmicidade do sono e exposição à luz, como o padrão hormonal e alimentar, levando a um desalinhamento do ritmo, é possível que tal mecanismo possa figurar como importante fonte de lesão (VARCOE *et al.*, 2011).

Mais estudos são necessários para determinar se os distúrbios hormonais atribuídos ao trabalho noturno afetam o resultado da gravidez, mas sabe-se que a conexão entre o sistema circadiano e a gestação são uma via de mão dupla, pois tanto o equilíbrio circadiano afeta a gestação, como o organismo gravídico é afetado por distúrbios do ritmo circadiano (MARTIN-FAIREY *et al.*, 2019; MCLAFFERTY; SPADA; GOPALAN, 2018).

Um sistema circadiano funcional é necessário para uma gravidez saudável. Em camundongos, a disfunção circadiana endógena reduz drasticamente o sucesso da gravidez (SUMMA; VITATERNA; TUREK, 2012).

Distúrbios do humor, sintomas depressivos e transtorno bipolar têm sido descritos em associação com o desalinhamento do ritmo circadiano, principalmente ao cronótipo vespertino (MELO *et al.*, 2017; BAUDUCCO; RICHARDSON; GRADISAR, 2020).

1.4 Distúrbios do comportamento relacionados ao sono e ritmo circadiano

1.4.1 Depressão

A depressão é uma causa frequente de adoecimento na população, comprometendo pensamentos, o humor e alcançando, inclusive, a saúde física. Sua prevalência nas mulheres é duas vezes mais frequente que nos homens (KUEHNER, 2017) e se caracteriza por falta de energia, tristeza, insônia e inabilidade de apreciar a vida.

Distúrbios do sono são frequentemente associados à depressão, já que 40,5% dos pacientes com depressão têm critérios para o diagnóstico de insônia (STEWART *et al.*, 2006), enquanto, aproximadamente, 90% das pessoas deprimidas referem má qualidade do sono (TSUNO; BESSET; RITCHIE, 2005). Observa-se, também, uma íntima correlação entre o ritmo circadiano e as variações na fisiologia do comportamento humano (ROENNEBERG; WIRZ-JUSTICE; MERROW, 2003), ressaltando-se que transtornos no equilíbrio circadiano se associam aos transtornos de humor (SALGADO-DELGADO *et al.*, 2011; GERMAIN; KUPFER, 2008).

Os possíveis mecanismos dessa conexão não são bem esclarecidos, mas sabe-se que em padrões extremos de cronótipos, particularmente, em cronótipos vespertinos, verifica-se dessincronia com o ambiente e na interação com grande parte das atividades sociais (BUNNEY, 2000). Em uma meta-análise com dados de 36 estudos e 15.734 participantes, pesquisadores observaram que o padrão cronobiótipo vespertino, no qual se vislumbra o atraso na fase do sono, está relacionado com maior risco de desenvolvimento da depressão (BAILEY; UDOH; YOUNG, 2014).

A duração do ciclo claro-escuro, assim como nas conexões interpessoais, tem sido associada aos distúrbios do humor, conforme se vê na literatura e na prática clínica (BAUDUCCO; RICHARDSON; GRADISAR, 2020), seja por uma desregulação circadiana a nível neural ou molecular, alterando a ritmicidade e levando a uma maior predisposição à depressão, seja por vulnerabilidades genéticas ligadas diretamente a mutações nos genes do relógio biológico, que podem induzir dessincronia no ciclo sono-vigília e comprometer a atividade rítmica do sistema de neurotransmissores associados à regulação do humor, como a

serotonina e a dopamina (MCCLUNG, 2007).

A ruminação mental, com a persistência de pensamentos negativos, autocríticos e autodepreciativos, relacionados à depressão e à ansiedade, é um processo cognitivo presente nos transtornos de humor, sendo mais prevalentes no final do dia. Se o fim de um dia for estendido, por atraso no ritmo circadiano, tornam-se mais robustos e reforçam comportamento depressivo (BAUDUCCO; RICHARDSON; GRADISAR, 2020).

A relação entre cronótipo e depressão também foi observada em testes de reatividade psicológica, que incluem ruminação, preocupação, preconceitos emocionais, desesperança e aversão ao risco (NORBURY, 2021).

De uma perspectiva biológica, o hipocampo, a amígdala e o córtex cingulado anterior dorsal estão envolvidos na regulação do humor, e a imagem neural mostrou que aqueles com uma preferência noturna possuem diferenças com essas regiões e conexões cerebrais (HORNE; NORBURY, 2018). Além disso, pesquisas sobre a relação entre transtornos de humor e polimorfismos do gene do relógio sugerem que variações do gene CLOCK podem influenciar a estrutura do cérebro, associado ao humor e à regulação circadiana (MENDOZA; VANOTTI, 2019).

Devido às intensas mudanças hormonais, a gestação é considerada um período de grande vulnerabilidade, sendo as perturbações do sono, a sonolência diurna, a fadiga e os transtornos do humor sintomas mais prevalentes relatados no decorrer do período gravídico (MINDELL; COOK; NIKOLOVSKI, 2015; OKUN *et al.*, 2013), de forma que estão relacionados ao desenvolvimento de condições obstétricas adversas, incluindo a hipertensão gestacional e diabetes.

Na literatura, os fatores de risco relacionados à depressão na gestação incluem gravidez não planejada, abortamento prévio, multiparidade, idade avançada, baixo nível socioeconômico, desemprego e dificuldades de relacionamento com os sogros (ARORA; AERI, 2019). Em um estudo com avaliações objetivas do sono por actigrafia, realizado em 274 gestantes saudáveis no terceiro trimestre, foi relatada associação significativa entre o sono de curta duração (< 6 horas) (OR 2.53 [95% CI 1.26–5.08]) e a presença de má qualidade subjetiva do sono (OR 3.31 [95% CI 1.74–6.30]) com a ocorrência de sintomas depressivos, mesmo após múltiplos ajustes (TSAI *et al.*, 2016).

Durante a gestação, a presença de sintomas depressivos tem efeitos importantes na saúde da mãe e da prole, incluindo prematuridade e baixo peso ao nascer (GROTE *et al.*, 2010). A prevalência de depressão na gestação pode variar entre 7,4 a 17%, no primeiro trimestre, conforme o método de avaliação utilizado no estudo em apreço, podendo acometer

até 20,0% das gestantes no último trimestre (WOODY *et al.*, 2017).

A diabetes na gestação também está relacionada a desfechos gestacionais adversos e tem sido vinculada, ainda, ao aumento na prevalência de sintomas depressivos durante a gravidez. Em um estudo de metanálise com a avaliação de dados de 71.000 gestantes, no qual foram incluídas pacientes com DMG e diabetes pré-gestacional, a presença de DMG aumentou de forma significativa o risco de desenvolvimento de sintomas depressivos durante o período gravídico. Tendo em vista esta íntima relação entre os distúrbios do sono e ritmo circadiano, depressão e diabetes, consideram-se importantes a avaliação diagnóstica e uma abordagem adequada dos mesmos para a promoção de uma gestação saudável.

1.4.2 Fadiga

A fadiga é um sintoma subjetivo e de difícil definição, caracterizado por uma exaustão ou fraqueza, tanto física quanto mental, de intensidade variável, início progressivo e que pode melhorar com o repouso, ao passo que, geralmente, não é justificada pelas atividades habituais e provoca redução na capacidade funcional do indivíduo (REAM; RICHARDSON, 1996). O sintoma de fadiga é frequente em pacientes com má qualidade do sono, insônia, distúrbios do ritmo circadiano e depressão.

A fadiga pode ser secundária a várias condições clínicas, corriqueiramente associadas à inflamação sistêmica, principalmente, doenças reumáticas, neuropsiquiátricas e oncológicas, ou a uma condição primária, chamada de síndrome da fadiga crônica (SFC). Essa, por sua vez, é uma condição de etiologia ainda pouco conhecida, relacionada a fatores diversos, como disfunções imunológicas do controle sensorio somático central, predisposição genética e desordens pós-traumática (YANCEY; THOMAS 2012; ALEXANDRE *et al.*, 2015; AL-SAJEE *et al.*, 2015). A fadiga tem uma prevalência estimada de 10% da população saudável, e não existem tratamentos farmacológicos disponíveis no momento (YANCEY; THOMAS, 2012).

Na gestação, a fadiga é uma queixa prevalente e inespecífica. Um estudo chinês, realizado com 197 gestantes sem comorbidades, observou queixas de fadiga em 95% das gestantes após a 24^a semana de gestação, relacionadas aos problemas psicossociais e ao humor depressivo (CHENG *et al.*, 2015). Graus mais acentuados de fadiga, porém, comprometem a qualidade de vida destas pacientes e estão associados à depressão e à piora da tolerância à dor no trabalho de parto (MORTAZAVI; BORZOEI, 2019).

1.5 Sono, ritmo circadiano e Diabetes Mellitus Gestacional

1.5.1 Alterações do sono e Diabetes Mellitus Gestacional

Atualmente, a influência do sono na gestação e suas consequências para a saúde materna e fetal têm despertado um grande interesse da comunidade científica. Conforme já explicitado, estudos recentes têm demonstrado que o sono de curta duração, a sonolência diurna excessiva e a má qualidade do sono, devido a diferentes etiologias e distúrbios no ritmo circadiano, têm sido associados a desfechos adversos na gestação, como parto cesárea, prematuridade e baixo peso ao nascer (O'KEEFFE; ST-ONGE, 2013; FERNÁNDEZ ALONSO; CHEDRAUI; PÉREZ-LÓPEZ, 2015; LOCKHART; BEN ABDALLAH *et al.*, 2015; TANTRAKUL; SIRIJANCHUNE *et al.*, 2015), hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia (BOURJEILY *et al.*, 2013; YANG *et al.*, 2020).

Além disso, alterações na qualidade ou duração do sono, transformações na sua arquitetura e atraso na fase do sono durante a gestação têm sido considerados fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes gestacional por vários autores. Estudos experimentais sugerem que tempo insuficiente de sono reduz a sensibilidade à insulina e a hipóxia intermitente, presente nos distúrbios respiratórios do sono, alterando, ainda, o metabolismo da glicose, tanto em humanos como em animais.

Uma meta-análise envolvendo 9.795 pacientes, com estudos epidemiológicos e observacionais, demonstrou que, mesmo após ajuste para o índice de massa corpórea (IMC), mulheres com transtorno ventilatório do sono têm risco três vezes maior de desenvolver DMG. (LUQUE-FERNANDEZ *et al.*, 2013). Esses achados também foram observados em outros estudos, sugerindo que os transtornos respiratórios do sono no início da gestação, possivelmente, relacionam-se com o desenvolvimento de DMG em mulheres obesas (FACCO *et al.*, 2014a).

Em uma pesquisa de meta-analítica, incluindo dados de 18.203 gestantes, que resultaram em 1.294 pacientes com DMG, observou-se que os extremos da duração do sono na gravidez associaram-se ao DMG, e o sono prolongado foi preditor do desenvolvimento de DMG (XU *et al.*, 2018a). Dados semelhantes foram relatados em revisões sistemáticas que incluem estudos com avaliação objetiva do sono através de medidas de actigrafia e polissonografia (REUTRAKUL *et al.*, 2018c).

Em dados de outro estudo relevante, o nuMoM2b *Study* (*Nulliparous Pregnancy Outcome Study: Monitoring Mothers-to-Be*), uma coorte prospectiva com avaliação de 782 estudos actigráficos no início da gestação demonstrou que um atraso na fase do sono no início

da gestação, com um ponto médio de sono mais tardio, está associado com o desenvolvimento de DMG (FACCO *et al.*, 2017).

As alterações do sono e os transtornos do humor mantêm uma relação bilateral frequente em diversas situações clínicas, incluindo o diabetes. A depressão aumenta o risco de diabetes e pode afetar a adesão ao seu tratamento na gestação, comprometendo, assim, a saúde da mãe e da prole. Em uma avaliação transversal da coorte do estudo Linda Brasil (SCHMIDT *et al.*, 2016), uma coorte de gestantes com diabetes gestacional, verificou-se uma prevalência de sintomas depressivos em 31% das 820 pacientes avaliadas através da escala *Edinburgh Postnatal Depression Scale* (EPDS), sendo que em 10% das avaliadas foram observados sintomas severos de depressão (DAMÉ *et al.*, 2017). Possíveis influências desses sintomas depressivos nos desfechos da gestação de pacientes com DMG ainda não foram bem esclarecidas.

A queixa de fadiga é muito prevalente na gestação, e assim como o DMG, tem sido associada a um estado pró-inflamatório sistêmico (WEI; ZHANG, 2020). No DMG, concentrações aumentadas de citocinas inflamatórias apresentam impacto negativo nos desfechos da gestação (XU *et al.*, 2014). Diante disso, seria interessante observar a importância da fadiga em mulheres com DMG e a interferência da mesma com desfechos da gestação. No momento da realização do presente estudo, não se encontraram relatos na literatura sobre o assunto.

Apesar de amplamente discutidos, as inter-relações dos distúrbios do sono, o ritmo e o humor durante a gestação e sua atuação como fator de risco para o desenvolvimento do DMG, pode-se afirmar que muitos aspectos que se coadunam aos ditos fatores, particularmente, na gestação diabética, ainda não são bem conhecidos. Até o momento, não se sabe de um estudo com dados robustos que avaliem o comportamento do sono e do ritmo circadiano e sua influência nos desfechos da gestação em mulheres com DMG.

O DMG é notoriamente uma situação frequente e de risco. A sua fisiopatologia envolve o aumento da resistência à insulina e das citocinas pró-inflamatórias, associando-se a desfechos adversos na gestação, como a pré-eclâmpsia, o óbito fetal, a prematuridade, dentre outros. Assim como o DMG, as alterações do sono e do ritmo circadiano também são frequentes durante a gravidez, dado que o sono e o ritmo influenciam o equilíbrio hormonal, a atividade inflamatória e, assim como o DMG, apresentam impacto negativo nos desfechos da gestação. De mais a mais, considera-se fundamental investigar a influência de fatores relacionados ao sono e ao ritmo circadiano sobre os desfechos maternos e fetais em pacientes com DMG.

2 METODOLOGIA

2.1 Objetivos

2.1.1 *Objetivo geral*

Em pacientes com Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) e em gestantes de risco habitual, estudar as alterações do sono e do ritmo circadiano, suas inter-relações e as associações com os desfechos maternos e fetais. Ademais, comparar as avaliações clínicas e comportamentais associadas ao sono entre gestantes com DMG e gestantes sem comorbidades identificadas.

2.1.2 *Objetivos específicos*

Em pacientes com DMG e gestantes sem comorbidades identificadas, aqui chamadas de risco habitual, estudar:

- Alterações do sono, tais como qualidade, sonolência diurna, insônia e síndrome das pernas inquietas;
- O estado de humor;
- A presença de fadiga;
- O comportamento circadiano, o cronótipo e a prevalência de vespertinidade em pacientes com DMG;
- A secreção noturna de melatonina;
- O padrão vigília sono identificado por registro actigráfico (Minimotionlogger®);
- A influência do tempo total de sono no controle metabólico em mulheres com DMG;
- A influência dos distúrbios do sono e ritmo circadiano nos desfechos maternos em gestantes com DMG;
- A influência dos distúrbios do sono e ritmo circadiano nos desfechos fetais de gestantes com DMG.

2.2 Pacientes e métodos

2.2.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de coorte longitudinal e prospectivo, conduzido no Centro Integrado de Diabetes e Hipertensão do estado do Ceará (CIDH-CE). Essa unidade é referência para o atendimento de gestantes com diabetes, recebendo pacientes tanto de unidades básicas de saúde, como do pré-natal de risco, advindas da capital e do interior do estado. O CIDH-CE atende cerca de 600 gestantes com diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 e DMG ao ano, sendo aproximadamente 60% dos casos com diagnóstico de DMG.

Para o presente estudo, foram recrutadas, de forma não probabilística, gestantes com diagnóstico de DMG, com idade superior a 20 anos, que compareceram para o acompanhamento no serviço, para consultas pré-natais de rotina, no período de março de 2018 a março de 2020. Vale ressaltar que essas pacientes fazem parte da coorte do estudo multicêntrico “PREVENÇÃO DO DIABETES EM MULHERES COM DIABETES GESTACIONAL PRÉVIO: ESTUDO MULTICÊNTRICO DE MUDANÇAS INTENSIVAS DE ESTILO DE VIDA: LINDA - BRASIL (*Lifesytle Intervention for Diabetes prevention Afterpregnancy*) (SCHMIDT *et al.*, 2016). Concomitante à referida pesquisa, as gestantes foram convidadas a participar do estudo de investigação sobre o sono e o ritmo circadiano na gestação.

Dados clínicos, sociodemográficos e obstétricos foram colhidos por meio de entrevista presencial, feita por cinco examinadores, previamente treinados, utilizando um questionário estruturado (ANEXO C). O cartão da gestante foi consultado para conferir as informações obstétricas. Os dados antropométricos, a pressão arterial e os exames laboratoriais foram colhidos tanto do prontuário da gestante quanto durante a consulta na unidade de atendimento.

Os parâmetros do sono e ritmo circadiano foram avaliados através de questionários validados na literatura e na versão em português, sendo utilizados os seguintes instrumentos: Avaliação da qualidade do sono (*Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI*)(BUYSSSE *et al.*, 1989)(BERTOLAZI *et al.*, 2011), presença de insônia (*Insomnia Severity Index, ISI*)(OKUN; BUYSSSE; HALL, 2015), sonolência diurna (*Epworth Sleepiness Scale, ESS*)(BERTOLAZI, 2008), sintomas depressivos (*Edinburgh Postnatal Depression Scale, EPDS*) (COX; HOLDEN; SAGOVSKY, 1987a; BARROS *et al.*, 2007) e fadiga (*Fatigue Severity Score, FSS*) (VALDERRAMAS; FERES; MELO, 2012). Nessas pacientes,

também foram estudados padrões do ritmo circadiano e o cronótipo através do questionário “*The Morningness–Eveningness Questionnaire*” (MEQ) (ARENDR *et al.*, 2006).

Uma coleta de urina noturna para determinação dos níveis de melatonina e um registro actigráfico (*Minimotionlogger*®) para avaliação do ritmo vigília-sono foram feitos em um subgrupo de pacientes. Após a entrevista, foi entregue um diário do sono a todas as pacientes, para ser preenchido durante 14 dias.

Os desfechos da gestação foram colhidos na consulta de retorno, após o parto, tendo como fontes de informação o relatório de alta da parturiente, a declaração de nascido vivo e o cartão de vacina do recém-nascido.

2.2.2 População do estudo

2.2.2.1 Estudo em gestantes com DMG

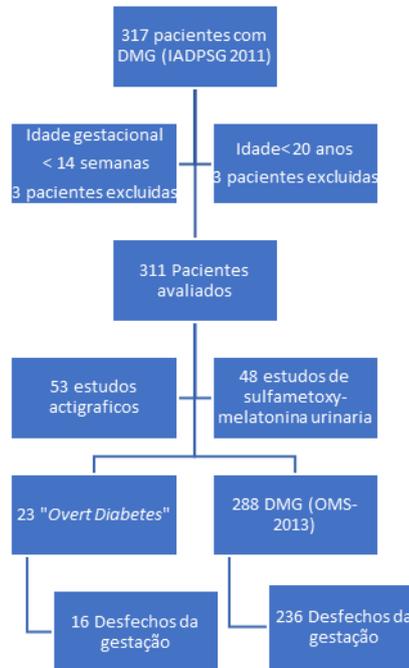
Neste estudo, 317 gestantes com DMG completaram a avaliação do sono, determinação do cronótipo e do ritmo circadiano. Dessa amostra, 6 pacientes foram excluídas da análise final: três por terem idade inferior a 20 anos completos, e três por terem idade gestacional menor que 14 semanas de gestação na entrevista, sendo, portanto, um erro de inclusão.

Na análise final do estudo, avaliaram-se dados de 311 gestantes com DMG (IADPSG 2010). Foram excluídas do estudo gestantes com diagnóstico de diabetes pré-existente, ou aquelas mulheres que tiveram o diagnóstico de diabetes feito no primeiro trimestre da gestação, denominadas pelo critério do IADPSG como “*Overt Diabetes*” (IADPSG 2010; METZGER *et al.*, 2010). Nesse grupo, 53 participantes completaram o estudo actigráfico e em 48 uma coleta de urina noturna de 12h foi feita para a dosagem de 6-sulfametoximelatonina (MT6s).

Em uma reanálise dos casos estudados a partir de novos critérios adotados no Brasil com a publicação do Consenso Brasileiro de Diagnóstico de Diabetes Gestacional (Ministério da Saúde/Opas/SBD/FEBRASGO, 2017), foi observado que 23 casos seriam identificados com *overt diabetes* ou diabetes diagnosticados na gestação (WHO, 2013). Para fins de análise, foi realizado um teste de sensibilidade no banco de dados, e um comportamento semelhante foi observado em todos os desfechos, mesmo após a inclusão do grupo *overt diabetes*. Optou-se, então, por incluir estas pacientes na análise. Foram

registrados 263 desfechos maternos e fetais da gestação. (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma geral do estudo - DMG



Fonte: ELABORADO PELA AUTORA.

2.2.2.1.1 Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão

- Gestantes identificadas com DMG;
- Idade entre 20 - 45 anos;
- Idade gestacional ≥ 14 semanas.

Critérios de exclusão

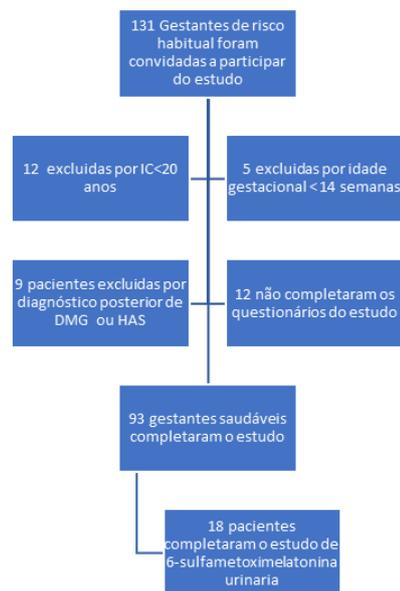
- Pacientes com diagnóstico de diabetes pré-gestacional, incluindo-se o diagnóstico prévio de DM1, LADA (Diabetes autoimune latente do adulto) ou DM2 e Diabetes diagnosticado no primeiro trimestre da gestação;
- Presença de comorbidades graves, como doença hepática, renal ou pulmonar avançada, neoplasias e doenças alérgicas ou infecciosas graves recentes.

2.2.2.2 Estudo em gestantes de risco habitual

No período de outubro de 2018 a novembro de 2019, um estudo transversal utilizou formulários estruturados (ANEXO D) aplicados em gestantes sem comorbidades conhecidas, consideradas como risco habitual da gestação (RH), acompanhadas no pré-natal de baixo risco em Unidades Básicas de Saúde de Fortaleza/CE da regional II, incluindo-se a UAPS Imã Hercília (São João do Tauapé), UAPS Míriam Mota (Aldeota) e Benedito Arthur de Carvalho (Luciano Cavalcante) e na regional III a UAPS Anastácio de Magalhães (Rodolfo Teófilo). As gestantes foram abordadas na sala de espera durante a visita do pré-natal de rotina, sendo 131 delas recrutadas para o estudo. Dentre elas, 9 foram excluídas devido a diagnóstico posterior de diabetes ou hipertensão, outras 12 por terem idade inferior a 20 anos, 5 por idade gestacional <14 semanas e 12 por não completaram os questionários do estudo. Noventa e três pacientes completaram o protocolo do estudo de investigação sobre as características do sono, ritmo circadiano e presença de sonolência diurna durante a gestação, sendo que dessas, 18 participaram do estudo de avaliação da 6-sulfametoximetatonina urinária.

Após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, foram colhidos em um questionário estruturado os dados sociodemográficos, clínicos, história obstétrica e familiar e medidas antropométricas. A investigação das alterações do sono foi feita mediante a aplicação de instrumentos validados. A qualidade do sono foi avaliada pelo *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI), o grau de sonolência pela *Epworth Sleepiness Scale* (ESS), e a síndrome das pernas inquietas pela *Restless Legs Syndrome Rating Scale* (RLSRS). A preferência matutino-vespertina foi avaliada pela escala *The Morningness–Eveningness Questionnaire* (MEQ). A gravidade da insônia foi avaliada pela escala *Insomnia Severity Index* (ISI).

Figura 2 - Fluxograma geral do estudo - pacientes RH



Fonte: ELABORADO PELA AUTORA.

2.2.2.2.1 Critério de Elegibilidade

- Gestantes sem comorbidades conhecidas, como diabetes ou hipertensão;
- Idade entre 20-45 anos;
- Idade gestacional ≥ 14 semanas;
- Acompanhamento obstétrico em pré-natal de baixo risco.

Critérios de exclusão

- Pacientes com diagnóstico de prévio ou atual de diabetes ou Hipertensão Arterial;
- Presença de comorbidades graves, como doença hepática, renal ou pulmonar avançada, neoplasias e doenças alérgicas ou infecciosas graves recentes;
- Critérios obstétricos que caracterizem uma gestação de risco.

2.2.2.2. 2 Amostra

A amostra do estudo em gestantes de RH foi formada pela população de pacientes atendidos em unidades de saúde da atenção básica das regionais II e III e que preencham os critérios de inclusão supracitados. O tamanho da amostra foi calculado considerando-se a

prevalência dos distúrbios do sono na gravidez em 64% (FACCO *et al.*, 2010), obtendo-se uma amostra mínima de 92 pacientes. Foi considerado o erro tipo I de 5%, poder estatístico de 80%, e nível de significância de 95%.

2.2.3 Medidas de desfecho

2.2.3.1 Avaliação clínica

Foram coletados durante a entrevista os dados clínicos, tais como idade, presença de comorbidades, como obesidade pré-gestacional, hipertensão arterial, hábitos de atividade física, tabagismo e consumo de café, bem como antecedentes patológicos pregressos de dislipidemia, doenças respiratórias e depressão. O sedentarismo foi definido como a realização de atividade física por um tempo inferior a 150 minutos por semana (MEANDER *et al.*, 2021).

Um profissional habilitado registrou o peso, a estatura, e a pressão arterial de cada paciente. O IMC foi calculado através da razão do peso pelo quadrado da altura. O IMC foi utilizado para classificar as pacientes de acordo com a tabela de avaliação do estado nutricional da gestante, conforme o Índice de Massa Corporal por semana gestacional em eutróficas, com sobrepeso e obesidade (ATALAH; CASTILLO; SANTORO; ALDEA, 1997)

Dados da gestação e antecedentes obstétricos, tais como a idade gestacional, paridade, histórico de aborto e ganho de peso na gestação atual foram coletados no questionário e conferidos no cartão da gestante. A adequação do ganho de peso durante a gestação foi classificada de acordo com a classificação da gestante, segundo as recomendações de consenso do *Institute of Medicine* (RASMUSSEN; YAKTINE, 2009) e do consenso de tratamento do diabetes mellitus gestacional no Brasil (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE – OPAS, 2019).

Para a avaliação socioeconômica, foi utilizada como indicador a renda familiar, medida como múltiplos do salário mínimo vigente no Brasil no ano da entrevista. A escolaridade foi avaliada em anos de estudo, sendo considerados como baixa escolaridade pacientes com menos de oito anos de estudo. Foram avaliados, ainda, a presença de trabalho remunerado e o *status* marital: solteira ou com companheiro.

Quanto à avaliação laboratorial, foram colhidos do prontuário da paciente os parâmetros glicêmicos e a hemoglobina glicosilada, a qual foi avaliada durante a gestação, em um período de até 45 dias da data da entrevista.

2.2.3.2 *Qualidade do sono*

A avaliação da qualidade do sono foi investigada através da aplicação da escala PSQI (ANEXO E). Este instrumento avalia sete componentes, definidos como: 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. Os componentes possuem pesos semelhantes, variando de 0 a 3 escores, onde a soma das pontuações do Índice varia de 0 a 21.

Uma pontuação maior que cinco tem uma sensibilidade de 89,6% e especificidade de 86,5% para a distinção entre uma boa ou má qualidade de sono (BUYSSE; REYNOLDS; MONK; BERMAN; 1989) Esse questionário foi previamente validado para uso no Brasil (BERTOLAZI *et al.*, 2011), e sua aplicabilidade e desempenho na gestação previamente avaliados (SKOUTERIS *et al.*, 2009).

2.2.3.3 *Sonolência diurna*

A ESS (ANEXO F) foi utilizada para a avaliação do grau de sonolência diurna. Trata-se de um questionário validado no Brasil e que contém questões sobre a chance de cochilar em oito situações hipotéticas. A classificação da chance de cochilar varia de zero (nenhuma) a três (grande chance).

Essa escala tem um score que varia de 0 a 24, e o diagnóstico de sonolência diurna excessiva (SDE) em adultos é feito com uma pontuação igual ou superior a 10, sendo que quanto mais elevado a pontuação, maior o grau de sonolência diurna do indivíduo (KENDZERSKA *et al.*, 2014) (ANEXO F). Esse instrumento foi validado no Brasil (BERTOLAZI, 2008) e, também, previamente avaliado em gestantes (BOURJEILY *et al.*, 2013).

2.2.3.4 *Insônia*

Insônia é definida como uma dificuldade persistente para o início, duração, consolidação ou redução da qualidade do sono, que ocorre a despeito de circunstâncias adequadas para adormecer, e que resulta em algum tipo de prejuízo diurno (SATEIA, 2014)(*International classification of sleep disorders – ICSD-3*).

Neste estudo, utilizou-se a escala validada, internacionalmente, para o diagnóstico

e classificação da insônia: o ISI. Essa escala avalia problemas no início, na manutenção e no padrão do sono, despertar precoce, interferência nas atividades diurnas e a satisfação com o sono (ANEXO G).

Consiste em sete quesitos, com pontuações de 0 a 5 para cada um deles. De acordo com o somatório da pontuação, o paciente é classificado em: ausência de insônia clinicamente significativa (0 a 7 pontos), insônia leve (8 a 14 pontos), insônia moderada (15 a 21 pontos), insônia grave (22 a 28 pontos) (MORIN *et al.*, 2011). A escala ISI tem sido o instrumento mais utilizado para a avaliação da insônia na gestação (FERNÁNDEZ-ALONSO *et al.*, 2012).

Neste estudo, devido à frequência de insônia associada, inclusive, a gestações saudáveis, a presença de insônia moderada a grave como fator de risco ($ISI \geq 15$) e o grupo de pacientes com insônia de moderada à grave foi comparado com os demais.

2.2.3.5 Sintomas Depressivos

Para avaliar sintomas depressivos nos últimos 7 dias, foi utilizada a escala *Edinburgh Postnatal Depression Scale- EPDS* (COX; HOLDEN; SAGOVSKY, 1987a) (ANEXO H). A EDPS foi, inicialmente, desenvolvida como um teste de rastreamento para a depressão no período puerperal. Esta escala tem uma pontuação que varia de 0 a 30, sendo acima de 12 e utilizada como ponto de corte para detectar a presença de sintomas depressivos clinicamente relevantes; já quando é acima de 18, vê-se um indicativo de uma maior gravidade dos sintomas.

Posteriormente, a EDPS foi, ainda, validada para o uso durante a gestação, vislumbrando-se que a pontuação acima de 12 demonstrou uma sensibilidade de 90,0% e especificidade de 92,1%, com valor preditivo negativo de 98,8% para o diagnóstico de depressão na gestação. Uma pontuação ≤ 12 é um forte indicativo de ausência de depressão na gestação (USUDA *et al.*, 2017). Atualmente, a EDPS tem sido amplamente utilizada em todo o mundo, sendo validada para uso em português, no Brasil. (SANTOS *et al.*, 2007).

2.2.3.6 Fadiga

Fadiga é definida como uma sensação crônica de falta de energia e é um sintoma comum a várias patologias, sendo muito frequente na gestação. A fadiga relaciona-se com uma queda na qualidade de vida e no rendimento pessoal (CORTON; LEVENO; BLOOM;

SPONG; CUNNINGHAM, 2010). Nesse estudo, a frequência de fadiga entre gestantes com DMG foi avaliada através da escala FSS (*Fatigue Severity Scale*) (ANEXO I), a qual foi originalmente desenvolvida para avaliar pacientes com esclerose múltipla e lúpus eritematoso sistêmico.

A FSS mede a fadiga e seu efeito na qualidade de vida e atividades individuais. Essa escala é composta por nove itens, graduados de 1 a 7, onde 1 significa que discorda fortemente com a afirmação, e 7, que concorda totalmente (KRUPP *et al.*, 1989). O somatório final, por sua vez, representa o valor médio da escala. Por sua simplicidade, essa escala é um dos instrumentos mais utilizados para a graduação da fadiga, sendo traduzida e validada para o português no Brasil (VALDERRAMAS; FERES; MELO, 2012). A escala em tela tem sido utilizada na gestação em vários estudos. Observa-se que essa escala mantém uma consistência interna e discrimina adequadamente a fadiga da depressão, já que ambas as condições têm sintomas semelhantes. Um escore maior ou igual a 4 indica fadiga clinicamente significativa (DOTLIC *et al.*, 2014)(MAHMOUDIRAD *et al.*, 2017).

2.2.3.7 Cronótipo

A preferência matutina/vespertina foi avaliada pelo questionário de Matutidade-Vespertina (MEQ) (ANEXO J). Este instrumento foi criado para definir os cronótipos, avaliando o período do dia em que a pessoa está mais alerta. A escala tem validação para a população brasileira. Consiste de 19 itens com escores definidos, com pontuações que variam de 16 a 86 e identificam 5 categorias, de acordo com a pontuação: 1- definitivamente vespertino (16 a 30), moderadamente vespertino (31 a 41), indeterminado (42 a 58), moderadamente matutino (59 a 69) e definitivamente matutino (70 a 86).

Os indivíduos classificados nas categorias Matutino (tipo M: MEQ > 58), Vespertino (tipo E: MEQ < 42) e intermediário (tipo I: MEQ $\geq 42 \leq 58$), também foram identificados a partir do perfil de temperatura corporal. No presente estudo, considera-se a vespertinidade como fator de risco, e analisa-se o comportamento do grupo de pacientes vespertinas em relação ao restante do grupo.

2.2.3.8 Diário do sono

Na avaliação do sono, o uso de instrumentos de autorrelato, onde o paciente anota informações importantes sobre o seu padrão de sono, tem sido útil na investigação de

parâmetros, bem como o tempo total de sono, tempo que passa da cama, tempo acordado após o início do sono e cochilos durante o dia. Dados da literatura têm registrado uma correlação entre as informações obtidas no diário do sono e as de actimétricos (KAWADA, 2008).

Neste estudo, as pacientes foram orientadas a preencher um diário do sono em forma de planilha, onde as informações sobre o horário de deitar-se, dormir, acordar, refeições e uso de medicações foram anotadas de forma gráfica para facilitar a compreensão e a aderência das pacientes ao método (ANEXO K) (U. S. DEPARTMENT OF VETERANS AFFAIRS, s.d.).

2.2.3.9 Actigrafia

Medidas objetivas do ciclo sono-vigília foram também avaliadas através do uso de monitor de atividade – actígrafo (*Motionlogger, Ambulatory Monitoring Inc., Ardsley, NY, USA*) - em um subgrupo de pacientes estudadas. A técnica registra períodos de atividade e repouso, onde a presença de movimentos é interpretada como vigília, e sua ausência, como sono (SADEH, 2011; ANCOLI-ISRAEL *et al.*, 2003).

Um subgrupo de pacientes foi convidado a realizar um estudo objetivo do sono através do uso de um actígrafo de pulso por 7 dias. A coleta dos parâmetros objetivos do sono foi condicionada à disponibilidade de actígrafo no dia da consulta das pacientes na unidade e à disponibilidade das pacientes em utilizarem o dispositivo.

Noventa e uma pacientes participaram do estudo de dados objetivos do sono medido por actigrafia, sendo que 53 delas apresentaram estudo actigráfico válido, e 38 estudos foram considerados impróprios para análise, devido tanto à falta de aderência quanto ao mau funcionamento do dispositivo.

O actígrafo foi usado no punho não dominante durante 5 a 7 consecutivos, por 24 horas, incluindo um fim de semana. O sistema é habilitado para registrar os níveis de atividade a cada 1min de intervalo (*zero crossing mode*). Os dados de atividade foram analisados no software *Action W-2 software; Ambulatory Monitoring* para o cálculo dos parâmetros explicitados a seguir.

- Início do sono: o primeiro período de no mínimo 3 minutos consecutivos com uma frequência de atividade mensurada como 0;
- O último período de sono: o final da frequência de atividade mensurada como 0 antes de acordar pela manhã;

- O tempo total de sono: a duração do sono menos a soma da duração de todos os despertares;
- O nível de atividade noturna e diurna;
- A latência do sono: o tempo em minutos deitado para o início do período de sono;
- O tempo acordado após o início do sono: tempo total acordado após o início do período de sono;
- Percentual de sono: percentual de minutos definidos como sono;
- Eficiência do sono (TTS/duração do sono x 100);
- O ponto médio do sono: derivado como o ponto médio entre o início do sono e o término do sono.

2.2.3.10 Dosagem de 6-Metoximelatonina urinária

As pacientes foram convidadas a colher urina de 12 horas no período noturno para o estudo da 6-Sulfametoximelatonina urinária. Para aquelas que demonstraram interesse e disponibilidade na coleta de urina noturna, foi entregue, após a entrevista, um frasco âmbar de material plástico opaco, apropriado para coleta de urina. Todos os procedimentos foram devidamente explicados a cada participante e entregue, também, material impresso com as instruções.

Dentre as participantes do estudo, 53 pacientes com DMG e 18 pacientes com RH realizaram a coleta de urina de 12 horas conforme metodologia orientada para a análise de 6-sulfametoximelatonina urinária. As participantes foram instruídas a descartar a urina às 19 horas e, então, colher toda a urina na primeira da manhã seguinte, anotando os horários de início e final da coleta. As amostras foram mantidas durante a noite da coleta a temperatura ambiente em um recipiente opaco. O volume urinário total foi medido, e a seguir amostras foram estocadas em freezer a 80°C. A secreção de melatonina foi estimada pela medida da 6-sulfatoxymelatonina (MT6s) urinária, um dos seus metabólitos de maior relevância (TRAVIS *et al.*, 2003)

Estudos sugerem que a melatonina na urina permanece estável na amostra por 24 a 48 horas e pode ser utilizada como um marcador indicativo da secreção plasmática. A melatonina é secretada, principalmente, à noite, e seu pico secretório ocorre no final da noite biológica e início da manhã. Sendo assim, considera-se adequada a coleta da urina noturna

para acessar o pico de melatonina (XU; HUANG; SUN, 2017).

2.2.3.11 O tratamento

Todas as gestantes foram tratadas por uma mesma equipe multidisciplinar, e o tratamento incluiu orientações nutricionais feitas por profissional adequado, orientações sobre atividade física e monitoramento domiciliar da glicemia capilar em jejum e uma hora após as principais refeições. Os objetivos do tratamento foram discutidos com as pacientes, sendo adotados critérios da sociedade Brasileira de diabetes (OPAS, 2019) determinando o jejum < 95mg/dl e 1 hora pós-prandial < 140mg/dl. Quando estes alvos não foram atingidos, o tratamento farmacológico foi instituído com metformina, insulina ou ambos, tendo-se a escolha do tratamento levando em consideração o grau de descontrole metabólico, as habilidades e preferências da paciente.

Como opção terapêutica foram utilizadas a metformina, insulinas NPH e regular ou análogos de insulina em uso subcutâneo.

2.2.3.12 Desfechos da gestação

Neste estudo, os dados de desfechos maternos e fetais foram coletados durante a visita de retorno após o parto, através da história clínica, dados de prontuário e resumo de alta no puerpério (ANEXO L). Os seguintes desfechos da gestação analisados serão descritos a seguir:

2.2.3.12.1 Desfechos maternos

- Hipertensão peri-parto ou hipertensão gestacional

Para a análise da hipertensão peri-parto ou hipertensão gestacional, foram consideradas as pacientes que apresentavam desenvolvimento de hipertensão no final da gestação (hipertensão gestacional). Também aquelas que já tinham diagnóstico de hipertensão durante a gestação e apresentaram uma piora no controle pressórico ou elevação dos níveis pressóricos, necessitando tratamento específico no final da gestação e nas quais não foi possível definir o diagnóstico de pré-eclâmpsia.

- Pré-eclâmpsia

Pré-eclâmpsia/eclâmpsia ou doença hipertensiva específica da gravidez foi

identificada conforme critérios previamente estabelecidos, ou seja, a hipertensão arterial surgindo após 20 semanas de gestação e associada à proteinúria ($\geq 0,3\text{g}$ de proteína em urina de 24 horas ou ≥ 2 cruzeiros em uma amostra urinária (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012; WHO, 2011).

- Ganho de peso na gestação

O ganho de peso, esperado e fisiológico, na gestação é recomendado de tal forma, que mulheres estróficas devem ganhar cerca de 0,4 quilos por semana durante o segundo e terceiro trimestre de gestação (NATIONAL ACADEMIES PRESS, 2010). A obesidade e o ganho de peso excessivo durante a gestação podem associar-se a desfechos negativos materno-infantis (GODOY, 2015). Neste estudo, a adequação do IMC na gestante conforme a idade gestacional foi avaliada no dia do recrutamento e considerou-se como desfecho o ganho de peso total da gestação medido pela diferença entre o último peso avaliado e o peso pré-gravídico relatado no cartão da gestante.

- Duração da gestação

A duração da gestação foi calculada a partir do primeiro dia da última menstruação até o dia do parto. A duração habitual é de cerca de 280 dias, equivalente a 40 semanas. (WHO 2018). Quando disponíveis, dados de Ultrassonografia obstétrica precoce foram utilizados para a maior precisão da idade gestacional.

2.2.3.12.2 Desfechos Fetais

- Prematuro

Considera-se prematuro aquele que nasce antes das 37 semanas (259 dias) de gestação, baseando-se em dados da última menstruação, que podem ser confirmados por dados de USG precoce. Segundo critérios da Organização Mundial da Saúde, são divididos em “prematuros extremos”, aqueles nascidos antes das 28 semanas e estes correm maior risco de morte, pois apresentam maior fragilidade. Prematuros são considerados “intermediários” se a IG está situada entre 28 e 32 semanas. Os chamados “prematuros moderados a tardios” são os que nascem entre 32 até 37 semanas (WHO, 2018). Neste estudo, foi considerado como desfecho o nascimento com idade gestacional menor que 37 semanas.

- A Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR)

A SDR no recém-nascido ocorre devido à imaturidade no sistema respiratório

fetal com deficiência na produção de surfactante pulmonar, levando a atelectasia alveolar difusa, edema, lesão celular extravasamento de proteínas para dentro dos alvéolos, aumentando o conteúdo de líquido no local. A baixa área de superfície para troca gasosa leva a importante dificuldade respiratória no recém-nato (WHO, 2018). Essa informação clínica foi obtida do resumo de alta do recém-nascido ou do prontuário da paciente.

- Nascidos pequeno, adequado ou grande para idade gestacional (PIG)

Foram definidos como um peso ao nascer abaixo do percentil 10 para a idade gestacional e sexo. Nascidos com peso adequado para idade gestacional (AIG) foram definidos como um peso ao nascer acima do percentil 10 e abaixo do percentil 90 para a idade gestacional e sexo (VILLAR *et al.*, 2014).

Nascidos grande para idade gestacional (GIG): Definidos como um peso ao nascer acima do percentil 90 para a idade gestacional e sexo (VILLAR *et al.*, 2014).

- Escore de Apgar:

A escala de Apgar foi criada com o objetivo de avaliar as condições de saúde do recém-nascido nos primeiros minutos de vida. Leva em conta parâmetros como a frequência cardíaca do RN, esforço expiratório, tônus muscular, Irritabilidade Reflexa e cor (presença de palidez, cianose etc.) O escore varia de zero a 10, e quanto maior a pontuação, melhor a vitalidade fetal. O escore de Apgar é medido no primeiro e no quinto minutos de vida (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN; AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS COMMITTEE ON OBSTETRIC PRACTICE, 2015).

2.3 Aspectos éticos

O estudo foi conduzido obedecendo aos princípios da Declaração de Helsinque (1964), incluindo suas emendas de revisão da África do Sul (1996). Os pesquisadores preservaram o anonimato dos participantes, resguardando os aspectos que possam lhes identificar ou causar constrangimentos.

As pacientes foram incluídas no estudo somente após uma explicação detalhada de todos os objetivos e procedimentos do mesmo. A participação na pesquisa foi voluntária, mediante a assinatura de um termo de consentimento livre e esclarecido - TCLE (Apêndice 1) que precedeu quaisquer procedimentos do estudo, sendo garantida a liberdade de retirar o consentimento ou interromper a participação em qualquer momento, sem quaisquer prejuízos.

O risco relacionado ao fornecimento de informações pessoais e à participação em entrevistas com os instrumentos de avaliação, como também exames de actigrafia ou coleta de urina, foi considerado mínimo.

O projeto de pesquisa em pacientes com DMG foi avaliado e aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da Universidade Federal do Ceará CAAE: 82959518.2.0000.5054, número do parecer: 2.521.562.

O projeto de pesquisa em gestantes de risco habitual – sem comorbidades também foi avaliado e aprovado pelo comitê de ética e pesquisa, CAAE: 2 88692918.1.0000.5049, número do parecer: 2.762.425

3 ESTUDO 01

Alterações do sono, cronótipo e suas inter-relações em pacientes com Diabetes Mellitus Gestacional e gestantes com risco habitual.

3.1 Hipótese

Pacientes com Diabetes Mellitus Gestacional têm mais alterações do sono e do ritmo-vigília sono do que gestantes com risco habitual.

3.2 Objetivos

3.2.1 Objetivo geral

Estudar as alterações do sono, o cronótipo, suas inter-relações e comparar as características clínicas e comportamentais entre gestantes com Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) e gestantes com risco habitual (RH).

3.2.2 Objetivos específicos

Em gestantes com DMG e em gestantes com RH, descrever e comparar:

- A qualidade do sono, a sonolência diurna e presença de insônia;
- O cronótipo e as características associadas à vespertinidade.

3.3 Materiais e Métodos

3.3.1 População do estudo

Foram convidadas a participar do estudo 448 gestantes, distribuídas da seguinte forma:

Grupo 1: Gestantes sem comorbidades graves, denominadas gestantes com RH.

Foram recrutadas 131 gestantes acompanhadas em pré-natal de baixo risco em unidades de atenção básicas do município de Fortaleza, que apresentavam os seguintes

critérios de inclusão:

- Idade cronológica acima de 20 anos;
- Idade gestacional >14 semanas;
- Ausência de diagnóstico de diabetes, alterações na tolerância a glicose ou hipertensão;
- Ausência de depressão diagnosticada por médico durante a gestação;
- Ausência de outros critérios para acompanhamento em serviço de alto risco.

Neste grupo, cinco foram excluídas, por terem idade gestacional abaixo de 14 semanas; 12, por idade cronológica abaixo de 20 anos; 13 não completaram os questionários do estudo; e 8 foram excluídas da avaliação por preencherem os critérios diagnósticos de diabetes, após avaliação laboratorial. No final, foram analisados os dados de 93 gestantes com RH.

Grupo 2: Gestantes com o diagnóstico de DMG

Foram recrutadas 317 gestantes acompanhadas no ambulatório de diabetes na gestação do Centro Integrado de Diabetes e Hipertensão do estado do Ceará, CIDH-CE, que faziam acompanhamento de rotina por diagnóstico de DMG e que preencheram os seguintes critérios de elegibilidade:

- Idade cronológica > 20 anos;
- Idade gestacional > 14 semanas;
- Diagnóstico de DMG feito no segundo ou terceiro trimestres da gestação;
- Foram excluídas aquelas com diagnóstico de DM tipo 1 ou DM tipo 2 prévio à gestação.

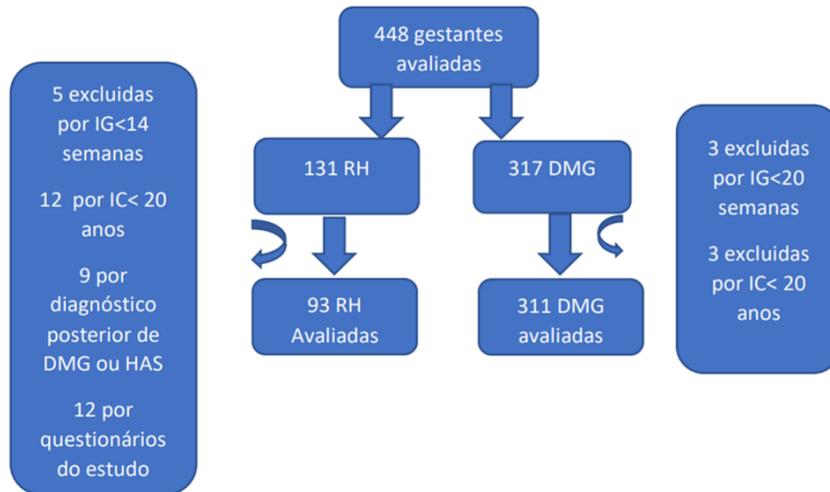
Neste grupo, três pacientes foram excluídas por terem idade cronológica abaixo de 20 anos, e três por diagnóstico sugestivo de diabetes pré-gestacional. Por fim, foram avaliados os dados de 92 gestantes de baixo risco e 311 gestantes com DMG. Na Figura 1, observa-se o fluxograma relativo a este estudo.

3.3.2 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal, descritivo e comparativo, com amostra não probabilística de dois grupos onde foram estudadas gestantes com DMG sem outras comorbidades. As gestantes foram avaliadas quanto a características e alterações do sono, e.g.

qualidade do sono insônia e sonolência diurna, e quanto ao cronótipo.

Figura 3 - Fluxograma do Estudo 01



Fonte: ELABORADO PELA AUTORA, 2021.

3.3.3 Instrumentos e Medidas

Dados sociodemográficos, clínicos e obstétricos foram obtidos por meio de entrevistas presenciais e conferidos no prontuário da paciente.

A qualidade do sono subjetiva foi avaliada pelo Índice da Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI) (SHAHID, 2012) (ANEXO E). Um escore total maior que cinco foi considerado como má qualidade do sono.

O grau de sonolência diurna foi avaliado pela Escala de Sonolência de Epworth (ESE) (JOHNS, 1991) (ANEXO F). O diagnóstico de sonolência diurna excessiva (SDE) é feito com uma pontuação igual ou superior a 10.

A presença de insônia foi avaliada através da escala “Índice de Severidade da Insônia” – ISI (MORIN *et al.*, 2011) (ANEXO I). Um escore acima de 15, que indica insônia moderada a grave, foi considerado como desfecho de interesse neste estudo.

O cronótipo foi investigado através do Questionário de Matutividade-Vespertinidade (MEQ) (ANEXO J), desenvolvido por Horne e Ostberg (HORNE; OSTBERG, 1976), em versão traduzida e adaptada para uso no Brasil (BENEDITO-SILVA *et al.*, 1990).

As pacientes foram classificadas de acordo com a pontuação obtida nas categorias Matutino (tipo M: MEQ > 58), Vespertino (tipo E: MEQ < 42) e Intermediário (tipo I: MEQ \geq 42 e \leq 58).

3.4 Análise estatística

Os dados são apresentados em valores de média, desvio padrão ou frequência. Para comparação foram usados os testes t de *Student* para as variáveis lineares com distribuição normal e o teste de Mann-Whitney para variáveis não-paramétricas. Foi usado o teste de Quiquadrado de Pearson ou Teste exato de Fisher para comparação de dados categóricos, conforme indicado. Ana análise de correlação de Spearman foi feita entre as escalas comportamentais. Uma análise de regressão logística simples, seguida de análise múltipla controlada para a idade, idade gestacional, IMC, escolaridade e antecedentes de depressão foi realizada para exame dos fatores que contribuíram para a má qualidade do sono. Foi utilizado o programa SPSS-17, e o nível de significância foi o $p < 0,05$.

3.5 Resultados

Neste estudo, foram avaliadas a qualidade do sono, a gravidade da insônia, o grau de sonolência diurna e o cronótipo em 311 gestantes com diagnóstico de DMG, e em 93 gestantes com RH, sem diagnóstico de diabetes ou hipertensão. A Tabela 1 mostra o perfil sociodemográfico e clínico dos dois grupos. As pacientes com DMG apresentavam idade mais avançada, Índice de Massa Corpórea (IMC) pré-gestacional e por ocasião do exame clínico mais elevado e níveis mais altos da glicemia de jejum. As pacientes com DMG apresentavam também uma situação conjugal mais estável. A renda familiar e a escolaridade foram semelhantes. Quanto a aspectos obstétricos, a idade gestacional e paridade foram semelhantes. Fatores de risco, como sedentarismo, tabagismo, presença de depressão ou insônia, antes da gestação, também foram semelhantes entre mulheres com DMG e gestantes de RH (Tabela 1).

Tabela 1 – Características da População quanto ao diagnóstico de DMG

	Total	DMG	Risco Habitual	Valor de P
Idade	32,03 \pm 6,09	33,12 \pm 5,68	28,39 \pm 6,02	<0,001 ^a
Anos de estudo				0,10 ^a
Fundamental	57 (14,4%)	50 (16,4%)	7 (7,6%)	

Médio	228 (57,6%)	171 (56,3%)	57 (62%)	
Superior	111 (28%)	83 (27,3%)	28 (30,4%)	
Situação conjugal estável	363 (90,5%)	288 (93,2%)	75 (81,5%)	0,001 ^b
Trabalho remunerado	202 (50,9%)	43(46,7%)	159(52,1%)	0,36 ^b
Renda Familiar (em número de salário-mínimo)				0,89 ^b
Até 1 salário	130(38%)	29(46,8%)	101(36%)	
Entre 1 e 3	150(43,9%)	23(37,1%)	127(45,4%)	
Acima de 3	62(18,1%)	10(16,1%)	52 (18,5%)	
IMG pré-gestacional	28,79 ± 5,63	29,62 ± 5,55	25,65 ± 4,77	<0,001 ^a
IMC na entrevista	31,4 ± 5,24	32,2 ± 5,07	28,42 ± 4,79	<0,001 ^a
Idade gestacional na entrevista	29,19 ± 5,8	29,51 ± 5,3	28,12 ± 7,16	0,19 ^a
Paridade				0,89 ^b
Nulíparas	123(36,4%)	27(37,2%)	96(36,2%)	
1 parto	128 (37,9%)	26(35,6%)	102(38,5%)	
2 ou mais	87(25,7%)	20(27,4%)	67(25,3%)	
Glicemia de jejum	94,77 ± 15,68	98,68 ± 14,78	79,4 ± 7,6	<0,001 ^a

Abreviaturas: IMC=Índice de Massa Corpórea; Dados expressos em Média ± Desvio Padrão (Mediana) e n (%).
^a Students t test; ^b Teste Quiquadrado de Pearson; ^c Fisher Exact Test; *p < 0,05 **p < 0,001.

Quanto ao comportamento de risco e comorbidades, observou-se que as gestantes com DMG apresentavam mais obesidade pregestacional (Tabela 2).

Tabela 2 – Comportamento de risco e comorbidades em gestantes com DMG e gestantes com risco habitual

	Total	DMG	Risco Habitual	Valor de P
Sedentário	219 (55,3%)	167 (55,1%)	52 (55,9%)	0,89 ^b
Depressão antes da gestação	55 (14%)	42 (14%)	13 (14%)	0,98 ^b
Insônia antes da gestação	76 (19,3%)	63 (20,9%)	13 (14%)	0,13 ^b
Uso regular de café	329 (83,9%)	254 (84,7%)	75 (81,5%)	0,47 ^b
Obesidade	158 (41%)	143 (47%)	15 (18,5%)	<0,001** ^b

Dados expressos em percentuais. ^b Teste Quiquadrado de Pearson; ** p < 0,001

O sono de pacientes com DMG mostrou-se significativamente mais comprometido quando comparado ao grupo de risco habitual (Tabela 3). Gestantes com DMG apresentaram pior qualidade do sono (escores de PSQI) do que a gestantes com RH (7,44 vs 5,77; p < 0,005; respectivamente) e menor tempo de sono noturno (6,39 h vs 7,53 h, p = 0,001; respectivamente). O tempo de sono noturno menor que 6 horas foi referido por 28,9% das gestantes com DMG, e 12% naquelas de RH. Já o tempo de sono ≥ 9 horas foi relatado por 8,1% das gestantes com DMG, e 23,7% de RH. Quanto aos domínios do PSQI, observa-se um maior comprometimento na duração (p < 0,001) e na eficiência do sono (p < 0,001) em

gestantes com DMG.

O diagnóstico de má qualidade do sono foi mais frequente nas pacientes com DMG, e esta diferença se manteve após o controle para a idade, idade gestacional, IMC, escolaridade e antecedentes de distúrbios do humor ou depressão ($p = 0,04$; OR = 1,79 CI:). O escore de PSQI apresentou relação direta com o IMC, sendo mais elevado quanto maior o IMC ($p = 0,01$). Essa relação persistiu após controle para a presença de diabetes ($p = 0,013$; F: 6,17).

Avaliando-se todo o grupo de pacientes com insônia na gestação, observou-se que as pacientes com insônia moderada e grave apresentavam glicemia mais elevada que aquelas sem insônia (98,1mg/dl vs 94mg/dl, respectivamente, $p = 0,04$) e eram mais frequentemente obesas (56,2% vs 39,3%, respectivamente; $p = 0,02$). A glicemia foi mais elevada naquelas com cronótipo vespertino (22,4% vs 3,9%, respectivamente; $p = 0,001$) e nas com antecedente de depressão antes da gestação (30,6% vs 11,5%; $p = 0,001$). Em um modelo de regressão logística, observa-se que a presença do diabetes aumenta em 3,9 vezes o risco de ter insônia moderada a grave, e isso persiste após controle para a idade, IMC, cronótipo e antecedentes de depressão (OR:1,26; IC 95%:1,01-1,59). Aspectos sociodemográficos, como a idade, escolaridade, situação conjugal não foram discriminativos para a presença de insônia neste grupo de gestantes com e sem diabetes. A presença de insônia antes da gestação foi um fator de risco importante para a insônia moderada a grave na gestação, independentemente da presença de diabetes ou de outros fatores de risco (OR: 3.11; CI 95%:1.5–6.4).

No geral, 33,6% pacientes apresentaram sonolência diurna excessiva, sendo observada em 42,3% das pacientes com DMG e 25,3% entre gestantes com RH ($p = 0,003$). Sonolência diurna de maior gravidade, (*Epworth* >16) foram observados em 5,6% das pacientes com DMG e em 3,3% das gestantes com RH ($p = 0,02$). Observou-se uma correlação entre o escore de *Epworth* e o escore de risco de SAOS em todas as pacientes avaliadas. ($R = 0,115$; $p = 0,04$). Nas pacientes com DMG, o escore para o risco de SAOS foi mais elevado ($p < 0,001$; Tabela 3).

Tabela 3 – Características da atividade sono-vigília sono em gestantes com DMG e risco habitual

	Total 402	DMG 309 (76,9%)	Risco Habitual 93 (23,1%)	Valor de P
Horas de sono habituais por noite/minutos	420 ± 116	402 ± 109	478 ± 118	<0,001 ^a
Tempo para adormecer (min)	30 ± 34	30 ± 34	30 ± 33	0,77 ^a
Tempo de sono ≤ 6 horas	148 (37,7%)	131 (43,5%)	17 (18,5%)	<0,001 ^b
Tempo de sono				<0,001 ^b

<7	168 (42,6%)	149 (49,3%)	19 (20,7%)	
de 7 a 8	135 (34,3%)	102 (33,8%)	33 (35,9%)	
>8 h sono	91 (23,1%)	51 (16,9%)	40 (43,5%)	
Escore de PSQI	7,1 ± 3,6	7,4 ± 3,7	5,9 ± 3,2	<0,005 ^c
Epworth	8,7 ± 4,6	9 ± 4,5	7,6 ± 4,6	0,01 ^c
Escore insônia/ISI	8 ± 5,6	8,6 ± 5,7	6,2 ± 4,6	0,001 ^c
Escore do MEQ	58,7 ± 10	58,2 ± 10,1	60,5 ± 9,6	0,08 ^c
Escore para o risco de SAOS	67,7 ± 13,9	70,4 ± 13,2	56,9 ± 11,3	<0,001 ^c
Prevalência distúrbios do sono				
Mau sono (PSQI > 5)	240 (60,2%)	198 (64,5%)	42 (45,7%)	<0,001 ^b
Sonolência Diurna (<i>Epworth</i> > 10)	152 (33,6%)	129 (42,3%)	24 (25,3%)	0,003 ^b
Insônia moderada a grave	49 (12,8%)	44 (14,9%)	5 (5,6%)	0,02 ^b
CRONÓTIPO				0,19 ^b
Matutino	205 (52%)	151 (49,8%)	54 (59,3%)	
Intermediário	165 (41,9%)	131 (43,2%)	34 (37,4%)	
Vespertino	24 (6,1%)	21 (6,9%)	3 (3,3%)	
Fadiga (FSS ≥ 36)	167 (50,8%)	158 (53%)	19 (29%)	0,01 ^b
Alto risco de SAOS (≥ 75)	100 (26%)	93 (30,3%)	7 (9,1%)	<0,001 ^b

Dados expressos em Média ± desvio padrão e frequência (%). ^a Teste t de Student. ^b Teste Quiquadrado de Pearson; ^c Teste de Mann Whitney; ^d Teste Exato de Fisher.

Na avaliação do cronótipo, nos dois grupos estudados (RH e DMG), observou-se um predomínio de preferência matutina (52%). Uma análise não-linear do cronótipo não revelou diferença entre os grupos (RH: matutino (n = 54; 59%); Vespertino (n = 3; 3,3%) Indiferente (n = 43; 37,4%) e DMG: matutino (n = 151, 49,8%); Vespertino (n = 21; 6,9%) Indiferente (n = 131; 43,2%); (*Fisher Exact Test*, p = 0,19) Tabela 3. A análise linear (Escore do MEQ) mostrou uma pontuação mais elevada em pacientes com RH, sugerindo maior tendência à matutividade neste grupo (DMG = 58,1, RH = 60,4; P = 0,05; F = 3,61).

3.6 Discussão

Este estudo com um número significativo de gestantes demonstrou o sono de pacientes com DMG mais comprometido do que nas gestantes de RH. Além de pior qualidade subjetiva do sono, gestantes com DMG apresentam mais insônia, maior risco de apneia do sono, e mais sonolência diurna.

A qualidade subjetiva do sono na gestação tem sido avaliada em vários estudos. Sedov e colaboradores, em uma pesquisa metanalítica que incluiu 24 estudos referentes a 11.002 participantes, mostraram que a média do escore de PSQI na gestação foi de 6.07, e a má qualidade do sono, definida por um PSQI > 5, foi encontrada em 45.7% das gestações

(SEDOV *et al.*, 2017).

Ladyman e Signal, em uma revisão do escopo, reportam má qualidade do sono variando de 37% das gestantes saudáveis no segundo trimestre até 63% no terceiro trimestre, de acordo com a população estudada (LADYMAN; SIGNAL, 2018). A prevalência de distúrbios do sono em nossa população de gestantes sem comorbidades identificadas foi semelhante ao descrito na literatura, e significativamente diferente do que foi observado no grupo de gestantes com DMG. Até o momento em que este trabalho foi escrito, não encontramos na literatura um estudo que descrevesse a qualidade do sono em gestantes com DMG.

A duração do sono apresenta trajetória complexa na gestação. Estudos com medidas objetivas e subjetivas do sono demonstram um aumento inicial na duração do sono no primeiro trimestre, com redução da duração no segundo e terceiro trimestres (MINDELL *et al.*, 2015; PLANCOULINE, 2017). Neste estudo, a duração média do sono foi significativamente reduzida nas pacientes com DMG (DMG: 402' ± 109; RH:478' ± 118; p < 0,001). Em 28% das gestantes com DMG observou-se uma duração do sono <6 horas. A duração curta do sono tem sido relacionada ao desenvolvimento de hiperglicemia materna na gestação (FACCO *et al.*, 2017).

Uma metanálise, com dados agregados de 8 estudos e 17.308 sujeitos, revelou que mulheres com duração do sono < 6-7 horas apresentavam maior risco de desenvolver DMG (OR:1,70; CI95%:1,24,2,33). Demonstrou-se também que essas mulheres tinham glicemias mais elevada no TOTG de diagnóstico de DMG na gestação (REUTRAKUL *et al.*, 2017). Com os dados do presente estudo, esta avaliação feita durante a gestação confirma que as pacientes com DMG dormem menos que gestantes não diabéticas.

Os extremos de duração do sono têm sido associados ao desenvolvimento de DMG (XU, 2018). Neste estudo, o sono com duração ≥ 9 horas foi mais frequente em gestantes de RH (DMG: 14,6%; RH: 30,4%; p < 0,01).

No presente estudo, foram excluídas do grupo controle as gestantes com o diagnóstico de diabetes ou hipertensão. O IMC destas pacientes apresentou-se significativamente inferior ao grupo de mulheres com DMG, tanto no período pré-gestacional (DMG: 29,62 ± 5,55; RH:25,65 ± 4,77; p < 0,001), quanto no momento da entrevista (DMG: 32,2 ± 5,07; RH:28,42 ± 4,79; p < 0,001). A prevalência de obesidade também foi significativamente mais elevada no grupo com DMG (DMG: 47%; RH: 18,5%; p < 0,001).

Sabendo-se da associação entre hipertensão, obesidade e distúrbios respiratórios do sono, um menor risco de SAOS em pacientes com RH é esperado. Além disso, estudos têm

demonstrado que a presença de distúrbios respiratórios do sono esteja relacionada com um risco para o desenvolvimento diabetes gestacional (GOOLEY *et al.*, 2017), e em um estudo de caso controle, a apneia do sono foi associada ao desenvolvimento de DMG ($p < 0,001$) (BALSERAK *et al.*, 2020).

Um estudo em gestantes com sobrepeso e obesidade observou que elas apresentavam pior qualidade do sono, com pontuação significativamente mais elevada que em gestantes eutólicas (RIBEIRO *et al.*, 2015).

Uma pior qualidade do sono foi observada em gestantes com sobrepeso e obesidade no estudo de Ribeiro *et al.* O componente do sono mais comprometido nestas gestantes com sobrepeso foi relativo a distúrbios do sono (RIBEIRO *et al.*, 2015). No presente estudo, observamos nas pacientes com DMG um maior comprometimento da eficiência ($p < 0,001$) e duração do sono ($p < 0,001$), quando comparadas a gestantes de RH. Dado que se têm gestantes com sobrepeso tanto entre as gestantes com DMG como de RH, esta diferença sugere que a relação entre o sono e a glicemia atua de forma independente, ou até adicional, à obesidade como complicador da qualidade do sono na gestação.

Estudos têm associado o período da gestação a uma mudança inicial na fase do sono, com uma tendência a cronótipos mais matutinos (MARTIN-FAIREY *et al.*, 2019). Em concordância com a literatura, observamos uma maior prevalência do cronótipo matutino em todas as gestantes avaliadas, sendo essa uma tendência ainda mais marcante em pacientes com risco habitual.

3.7 Conclusão

Este é o primeiro estudo envolvendo um número robusto de pacientes que avalia de forma comparativa o sono de gestantes com DMG e gestantes de risco habitual. Insônia, pior qualidade do sono, fadiga e sonolência excessiva diurna foram mais frequentes nas pacientes com DMG. Ademais, pacientes com DMG referem um menor tempo de sono noturno. Esses dados sugerem que uma avaliação do sono de mulheres com DMG deve fazer parte da rotina de pré-natal dessas pacientes.

4 ESTUDO 02

Alterações do sono, humor e fadiga e os desfechos maternos e neonatais em pacientes com Diabetes Mellitus Gestacional.

4.1 Hipótese

Os distúrbios do sono, do humor e a fadiga -influenciam os desfechos da gestação em mulheres com Diabetes Mellitus Gestacional.

4.2 Objetivos

4.2.1 Objetivos gerais

Estudar as alterações do sono, os sintomas depressivos, a fadiga e suas relações em pacientes com Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) e com os desfechos maternos e fetais adversos.

4.2.2 Objetivos específicos

Em pacientes com DMG, estudar:

- A qualidade do sono, a sonolência diurna e a insônia;
- Os sintomas depressivos;
- A fadiga;
- O ritmo vigília sono identificado por registro actigráfico (*Ambulatory Monitoring®*);
- A associação entre alterações do sono, humor e fadiga e os desfechos maternos e fetais;
- O risco de SAOS.

4.3 Metodologia e casuística

4.3.1 População do estudo

A população do estudo consistiu em uma amostra não probabilística, recrutada consecutivamente ao longo de um período de 23 meses, de março de 2018 a fevereiro de 2020. Mulheres com gestações não gemelares, no segundo e terceiro trimestres de gestação, com idade cronológica acima de 20 anos e diagnosticadas com DMG foram convidadas a participar do estudo. Um termo de consentimento esclarecido assinado foi obtido de todas as participantes.

4.3.1.1 Critérios de elegibilidade

Participaram do estudo as gestantes com DMG, que concordaram em colaborar com a pesquisa, assistidas em nível de atenção secundária no CIDH-CE, com idade variando de 20 a 46 anos.

Excluíram-se do estudo as pacientes com diagnóstico de diabetes pré-gestacional (incluindo o diagnóstico prévio de DM1 ou DM2).

- Idade cronológica > 20 anos;
- Idade gestacional > 14 semanas;
- Diagnóstico de DMG feito no segundo ou terceiro trimestre da gestação.

4.3.2 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, longitudinal, desenvolvido para avaliar o sono e os fatores a ele relacionados em uma população de mulheres com diagnóstico de DMG, atendidas de forma ambulatorial no Centro de Diabetes e Hipertensão do Estado do Ceará (CIDH-CE), centro de referência secundária, para pessoas com diabetes no sistema único de saúde – SUS.

Pacientes com DMG foram convidadas a participar, de forma consecutiva e não probabilística, do estudo de investigação sobre distúrbios do sono e ritmo circadiano na gestação, e sua influência no desenvolvimento de complicações maternas e fetais em mulheres com DMG. No presente estudo, foram avaliadas 317 pacientes com o diagnóstico de DMG.

Dentre as pacientes participantes do estudo, 118 aceitaram contribuir com dados descritivos do sono, sendo entregue um diário para anotação de informações sobre os horários de dormir e de despertar, números de despertares à noite e cochilos durante o dia. Um subgrupo de pacientes aceitou usar o actígrafo (*Ambulatory Monitoring®*) por 5 a 10 dias, contribuindo com a avaliação de dados objetivos do sono.

Figura 4 - Fluxograma do Estudo 02



Fonte: ELABORADO PELA AUTORA.

4.3.3 Instrumentos e medidas

Por meio de entrevistas, foram colhidos dados sociodemográficos, clínicos, história obstétrica, idade gestacional, peso pré-gestacional, ganho de peso na gestação, padrão de atividade física, aspectos nutricionais, tratamento utilizado e grau de controle metabólico durante a gestação. Todas as participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) antes de quaisquer procedimentos do estudo.

Dados relativos ao peso, à altura, ao IMC e à pressão arterial das gestantes foram medidos no dia da entrevista. Neste estudo, a média da pressão arterial medida em 3 consultas da rotina pré-natal foi considerada.

Para o estudo da qualidade do sono foram aplicados o questionário de *Pittsburgh Sleep Quality Index*, PSQI (BUYSSE *et al.*, 1989) (ANEXO E). A presença de insônia foi avaliada pela escala *Insônia Severity index-ISI*; SAGOVSKY, 1987) (ANEXO G). A escala de sonolência de *Epworth (Epworth Sleepiness Scale-ESS)* (ANEXO F) foi utilizada para avaliar o grau de sonolência diurna. A escala *Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS)*

(ANEXO H) foi utilizada para verificar a presença de sintomas depressivos (BARROS *et al.*, 2007; COX; HOLDEN; SAGOVSKY, 1987a). A gravidade dos sintomas de fadiga foi avaliada com o uso da escala *Fatigue Severity Scale-FSS* (VALDERRAMAS; FERES; MELO, 2012) (ANEXO I), e o risco de SAOS foi calculado através do escore risco de 4 variáveis de Facco e colaboradores (FACCO *et al.*, 2012).

O estudo actigráfico para medidas objetivas do sono foi realizado com o uso de um actígrafo de pulso (*Motionlogger, Ambulatory Monitoring Inc., Ardsley, NY, USA*). O instrumento foi oferecido às pacientes no dia da consulta.

4.4 Análise Estatística

Os dados são descritos através de média e desvio padrão e frequência, quando adequado. A análise comparativa foi feita utilizando o Teste t de Student para variáveis numéricas com distribuição normal, Teste de Mann-Whitney para variáveis não-paramétricas e Teste exato de Fisher e Quiquadrado de Pearson para a associação entre variáveis categóricas conforme a indicação. Teste de correlação de Pearson foi feito entre as medidas de escalas comportamentais. Foram ajustados modelos de regressão logística binária foi realizado entre as medidas comportamentais e desfechos maternos e fetais. O Software para Windows SPSS versão 17.5.1J (SPSS Inc., Tokyo) foi usado para a análise estatística. Um valor $p < 0,05$ foi considerado como indicador de uma diferença significativa.

4.5 Resultados

Em pacientes com DMG, observou-se uma prevalência de má qualidade do sono (PSQI > 5) em 64,4%, sonolência excessiva diurna (ESS >10) em 42,3%; Insônia moderada a grave ISI ≥ 15 em 15,8%, fadiga FSS ≥ 36 em 53,1%, sintomas depressivos ≥ 12 em 29,3% ,e alto risco de SAOS (pontuação ≥ 75 no escore de previsão de risco de Facco *et al.*) em 29,1%. A tabela abaixo apresenta os resultados das escalas comportamentais utilizadas, a prevalência e as características da população conforme a presença de má qualidade do sono, risco de SAOS, fadiga, insônia, sintomas depressivos, sonolência diurna.

Quanto à idade, observou-se que as pacientes entre 30 e 35 anos apresentavam maior frequência de sonolência excessiva diurna ($p = 0,04$), e o escore de risco de SAOS foi maior no grupo com mais idade ($p = 0,001$).

Nas pacientes avaliadas, a idade gestacional influenciou o sono: gestantes no

terceiro trimestre apresentaram uma pior qualidade do sono ($p = 0,01$). Não houve diferença quanto às demais escalas. O risco para SAOS foi significativamente mais elevado em múltiparas e também naquelas com sobrepeso ou obesidade ($p < 0,001$). Pacientes com DMG e HAS apresentaram escores mais elevados de insônia (ISI, $p = 0,04$) e risco de SAOS ($< 0,001$) (Tabela 4).

Tabela 4: Características da população quanto à presença de risco de SAOS, fadiga, insônia, sintomas depressivos, sonolência diurna e má qualidade do sono

	Escore de risco de SAOS	Fadiga	Insônia moderada a grave	Sintomas depressivos	Sonolência diurna	Má qualidade do sono
Todos os participantes (escore)	70,3 (13,1)	36,0 (15,9)	8,5 (5,7)	8,2 (5,9)	8,9 (4,5)	7,4 (3,6)
Faixa etária						
20 a 29	63,2 (10,1)	37,8 (16,5)	8,8 (5,9)	7,5 (5,6)	9,0 (4,7)	7,3 (3,5)
30 a 35	71,1 (12,3)	35,5 (15,7)	8,6 (5,1)	8,6(5,8)	9,7 (4,0)*	7,3 (3,5)
Acima de 35	75,8 (13,4) *	34,9 (15,9)	8,4 (6,0)	8,4 (6,2)	8,2 (4,6)	7,6 (3,8)
IMC por idade gestacional						
Adequado	61,7 (8,2)	36,7 (15,68)	8,33 (5,7)	7,5 (5,3)	9,4 (4,9)	7,2 (4,1)
Sobrepeso	66,7 (9,9)	33,3 (15,4)	7,9 (5,2)	7,5(5,2)	8,4 (4,5)	7,4 (3,6)
Obesidade	76,9 (12,9) **	37,9(16,1)	9,1 (6,0)	9,0 (6,5)	9,2 (4,3)	7,5(3,5)
Idade gestacional						
Até 26 sem	68,9 (12,6)	35,2 (16,7)	7,6 (5,7)	7,9 (5,7)	9,1 (4,8)	6,5 (3,5)
>27 semanas	70,8 (13,1)	36,02 (15,6)	8,8 (5,7)	8,3 (6,0)	8,9 (4,4)	7,7 (3,7)*
Trabalho remunerado						
Não	68,9 (12,8)	37,2(16,6)	8,86 (5,7)	8,2 (5,9)	8,8 (4,2)	7,5 (3,7)
Sim	71,6 (12,9)	34,9(15,1)	8,3 (5,7)	8,2 (5,9)	9,2 (4,7)	7,4 (3,6)
Situação conjugal						
Tem companheiro	70,4 (13,2)	35,7 (15,7)	8,4 (5,6)	8,1 (5,8)	9,0 (4,5)	7,4 (3,6)
Solteira	68,4 (10,4)	42,7(17,6)	10,8 (7,3)	11,0 (7,2)	8,6 (4,9)	8,4 (3,7)
Número de partos						
Nulípara	66,9 (11,4)	33,57(14,7)	8,3 (5,8)	7,4 (5,5)	8,6 (4,2)	7,32(3,6)
1 a 2	71,4 (13,8)	37,4 (16,7)	8,7 (5,6)	8,7 (6,6)	9,1 (4,7)	7,53(3,5)
Múltipara	78,1 (11,0)	33,0 (13,8)	9,5 (6,6)	7,1 (3,5)	8,6 (3,7)	7,42(4,1)
Fez tratamento farmacológico						
Não	68,3 (12,20)	35,0 (15,5)	8,0 (5,3)	8,6(6,13)	9,2 (4,6)	7,4 (3,5)
Sim	72,8(13,9)**	36,6(16,4)	9,6 (6,0)*			7,6 (3,9)
Tem hipertensão						
Não	65,6 (8,8)	35,9 (16,0)	8,2 (5,6)	7,9 (5,18)	8,9 (4,5)	7,2 (3,6)
Sim	88,8 (10,9)**	35,3(15,1)	9,9 (5,7)*	9,3 (6,30)	9,2 (4,3)	8,1 (3,8)

Dados expressos em percentual. Abreviaturas: IMC=Índice de Massa Corpórea ^aTeste de Mann-Whitney; ^bTeste de Kuskall-Wallis * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

As escalas de fadiga, sintomas depressivos e um maior risco de SAOS apresentaram correlações importantes com as escalas de avaliação do sono utilizadas no estudo. Uma pontuação mais elevada na escala de PSQI, indicando maior comprometimento na qualidade do sono, correlacionou-se com a escala de insônia, sintomas depressivos, fadiga e um maior risco de SAOS. Neste grupo de gestantes com DMG, a escala de sonolência correlacionou-se com a escala de sintomas depressivos, fadiga, insônia e o risco de SAOS, apresentando, portanto, um comportamento diferente da escala de qualidade do sono.

Tabela 5 - Correlações entre as escalas de Pittsburgh (PSQI), gravidade da insônia (ISI), sonolência excessiva diurna (ESS), depressão (EDPS), fadiga (FSS) e risco de SAOS em pacientes com DMG

		PSQI	ISI	ESS	EDPS	FSS	SAOS
PSQI	Pearson's r	—					
	p-value	—					
ISI	Pearson's r	0.662	—				
	p-value	< .001	—				
ESS	Pearson's r	0.012	0.145	—			
	p-value	0.834	0.012	—			
EDPS	Pearson's r	0.361	0.350	0.233	—		
	p-value	< .001	< .001	< .001	—		
FSS	Pearson's r	0.361	0.487	0.151	0.436	—	
	p-value	< .001	< .001	0.009	< .001	—	
SAOS	Pearson's r	0.114	0.137	0.118	0.124	0.017	—
	p-value	0.046	0.018	0.040	0.034	0.766	—

Abreviaturas: PSQI: *Pittsburgh Sleep Quality Index*; ISI: *Insomnia Severity index*; ESS: *Epworth Sleepiness Scale*; EDPS: *Edinburgh Postnatal Depression Scale*; FSS: *Fatigue Severity Index*; SARS: *Sleep Apnea Risk Score*.

Tabela 6 - Medidas objetivas e subjetivas do sono avaliadas pelo diário do sono, actigrafia e o *Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)*.

Variáveis	Estatísticas Descritivas
Horas de sono - Diário do sono (min) /DP	373 ± 91 377 (300 - 430)
Tempo no leito - actigrafia(min)/DP	402.09 ± 82.12 409.2 (364.38 - 448.29)
Duração do sono noturno - actigrafia (min)/DP	335.23 ± 90.99 333.5 (279.39 - 400)
Ponto médio do sono - Actigrafia (horas)	4.82 ± 5.49 3.04 (2.63 - 3.93)
WASO	55.54 ± 24.99 49.11 (37.57 - 76)
Eficiência do sono	85.57 ± 7.62 87.05 (79.79 - 91.51)

Tempo habitual de sono referido por noite/min	401±107 420(300-480)
Tempo de sono	
< 6h	132 (43.9%)
Entre 6h e 9h	127 (42.2%)
> 9h	42 (14%)

Abreviaturas: WASO: Tempo acordado após o início do sono.

Dados expressos em Média ± Desvio Padrão (Mediana), Valor mínimo e máximo e n (% do total).

Os parâmetros de atividade diurna também foram avaliados no estudo actigráfico. Observou-se uma correlação entre o percentual de sono diurno com e as glicemias de jejum (rho de Spearman: 0,52; p = 0,006), e com a glicemia de 2 horas (rho de Spearman:0,52; p = 0,009) no TOTG de reavaliação após o parto, assim como também, uma menor atividade diurna foi relacionado com maior risco de alterações na tolerância à glicose após o parto (F = 16,7; p < 0,001). A Tabela 7 mostra as características das pacientes com DMG, conforme a presença/ausência de má qualidade do sono. A qualidade do sono foi pior em pacientes com idade gestacional mais avançada. Pacientes com antecedentes de insônia ou diagnóstico de depressão prévio à gestação e aquelas com HAS apresentaram pior qualidade do sono.

A opção terapêutica utilizada no momento da avaliação (insulina: 10,3% com mau sono, e 11,5% sem mau sono; p = 0,62; Metformina: 36,3% com mau sono, e 35,5% sem mau sono. p: 0,74) não se relacionou com a qualidade subjetiva do sono.

Tabela 7 – Características demográficas, clínicas e comorbidades em pacientes com DMG, conforme a presença de má qualidade do sono (PSQI > 5)

	QUALIDADE DO SONO			P
	Total	PSQI ≤ 5	PSQI > 5	
Idade	33,1 ± 5,7 (34)	33,2 ± 5,5 (34)	33 ± 5,8 (34)	0,90 ^b
Anos de estudo				0,18 ^c
Até 4 anos de estudo	50 (16,3%)	13 (11,9%)	37 (18,8%)	
Nível médio	172 (56,2%)	68 (62,4%)	104 (52,8%)	
Nível superior	84 (27,5%)	28 (25,7%)	56 (28,4%)	
Situação conjugal estável	295 (95,5%)	107 (97,3%)	188 (94,5%)	0,25 ^c
Trabalho remunerado	160 (52,3%)	60 (55,6%)	100 (50,5%)	0,61 ^c
Renda familiar				0,95 ^c
<1 salário	16 (5,7%)	6(37,5%)	10 (62,5%)	
>1 e < 3 salários	186 (66,2%)	68 (36,6%)	118 (63,4%)	
> 4 salários	79(28,1%)	27(34,2%)	52 (65,8%)	
Aspectos clínicos				
IMC pré-gestacional	29,6 ± 5,6 (28,7)	29,8 ± 5,9 (28,6)	29,5 ± 5,4 (28,9)	0,84 ^b
IMC na entrevista	32,9 ± 13,7 (31,8)	33,9 ± 22 (31,5)	32,4 ± 4,9 (32)	0,37 ^b
Idade gestacional na entrevista	29,2 ± 5,7 (30)	27,3 ± 6 (28)	30,2 ± 5,2 (31)	^b <0,001**
PA sistólica média	115,1 ± 12,2 (114)	114,7 ± 11,2	115,4 ± 12,6	0,53 ^b

		(113,2)	(114,8)	
PA diastólica média	72,9 ± 9,1 (72,2)	73 ± 8,5 (73)	72,9 ± 9,5 (71,8)	0,97 ^b
Glicemia jejum TOTG	98,7 ± 14,9 (97)	100,1 ± 15,2 (98,5)	97,9 ± 14,6 (97)	0,21 ^b
Glicemia 2 horas TOTG	163 ± 31,2 (163)	163,7 ± 29,6 (163)	162,7 ± 32,1 (162,5)	0,82 ^b
Hemoglobina glicada	5,4 ± 0,5 (5,3)	5,4 ± 0,4 (5,3)	5,4 ± 0,6 (5,2)	0,42 ^b
Necessidade de farmacoterapia	76 (25%)	29 (26,6%)	47 (24,1%)	0,62 ^c
Comorbidades e riscos				
Sedentarismo	167 (54,9%)	52 (48,6%)	115 (58,4%)	0,10 ^c
Antecedente de depressão	42 (14%)	9 (8,4%)	33 (17%)	0,03^c
Insônia antes da gestação	63 (20,8%)	12 (11%)	51 (26,3%)	0,02^c
Dois ou mais cafés/dia	71 (23%)	22 (20%)	49 (24,6%)	0,35 ^c
HAS	62 (20,2%)	15 (13,8%)	47 (23,7%)	0,03^c
Dislipidemia	24 (7,8%)	12 (11%)	12 (6,1%)	0,12 ^c
Classificação do IMC por idade gestacional				0,35 ^c
Baixo peso para IG	3 (1%)	2 (1,9%)	1 (0,5%)	
Peso adequado para IG	50 (16,5%)	22 (20,4%)	28 (14,4%)	
Sobrepeso para IG	107 (35,3%)	36 (33,3%)	71 (36,4%)	
Obesidade	143 (47,2%)	48 (44,4%)	95 (48,7%)	

Abreviaturas: IMC=Índice de Massa Corpórea; PA= Pressão arterial; TOTG= Teste Oral de Tolerância a Glicose; HAS= Hipertensão Arterial Sistêmica.

Dados expressos em Média ± Desvio Padrão (Mediana) e n (%). a: Teste de Mann-Whitney b: Teste t de Student; c: Teste Quiquadrado de Pearson *p < 0,05 **p < 0,001.

Medidas do tempo total de sono relatadas no diário do sono e medidas na actigrafia tiveram comportamento semelhante quanto ao diagnóstico de má qualidade do sono. Observou-se uma tendência de um WASO mais elevado em pacientes com mau sono. Não houve diferenças entre as demais medidas objetivas do sono (actigrafia) e subjetivas (escores do PSQI). As pacientes com má qualidade do sono apresentaram mais insônia, fadiga e maior risco de SAOS. (Tabela 8).

Tabela 8 - Parâmetros objetivos e subjetivos do sono e comportamento das escalas em pacientes com DMG, conforme a presença de má qualidade do sono

	QUALIDADE DO SONO		P
	PSQI > 5	PSQI ≤ 5	
Horas de sono			0,26 ^b
Diário do sono (min) /DP	415.4 ± 87.3	347.9 ± 85.4	
Tempo total no leito - actigrafia(min)/DP	391.2 ± 79.8	411.7 ± 80.5	0,26 ^b
Duração do sono noturno - actigrafia (min)/DP	335.7 ± 88.2	338.6 ± 91.7	0,91 ^b
Ponto médio do sono - Actigrafia (horas)	3.8 ± 4.4	5.3 ± 6.1	0,46 ^b
WASO	46.2 ± 23.6	60.6 ± 25.3	0,05^b
Eficiência do sono	87.6 ± 7.1	84.7 ± 7.9	0,20 ^b
Tempo habitual de sono referido por noite/min	463.7 ± 81.2	365.4 ± 103.3	<0,001** ^b

Duração média do sono				
≤6h	17 (15.7%)	115 (59.6%)	<0,001	
Entre 6h e 9h	68 (63%)	59 (30.6%)		
≥9h	23 (21.3%)	19 (9.8%)		
Sonolência diurna	43 (39.4%)	86 (43.4%)	0,49 ^c	
Insônia moderada a grave	1 (1%)	48 (25%)	<0,001 ^d	
Fadiga	39 (36.8%)	116 (62.4%)	<0,001 ^c	
Sintomas Depressivos	21 (20.6%)	64 (34%)		
Alto risco de SAOS	24 (22%)	65 (32.7%)	0,049 ^c	

Dados expressos em Média ± desvio padrão e frequência (%). ^b:Teste t de Student ^c:Teste Quiquadrado de Pearson ^d:Teste exato de Fisher. Abreviatura - WASO: Tempo acordado após o início do sono.

Observou-se que recém-nascidos de gestantes com má qualidade do sono tiveram maior chance de necessitar de internações em UTI neonatal (Tabela 9).

Tabela 9 - Desfechos maternos e fetais em pacientes com DMG quanto à presença de má-qualidade do sono, de acordo com a qualidade subjetiva do sono em pacientes com DMG

	QUALIDADE DO SONO				P
	Total	PSQI ≤5		PSQI >5	
Desfechos maternos					
Tratamento farmacológico	125(46%)	44(47.3%)	81(46,0%)	0,89 ^c	
Aumento peso na gestação (kg)	6,8 ±	5,9 6.88 ±	6,5 8.15 ±	6.7 0,18 ^b	
Idade gestacional no parto (dias)	266 ±	14 267,3 ±	14 265,6±	13 0,34 ^b	
Tipo de parto				0,63 ^c	
Normal	40 (15,4%)	13 (14%)	27 (16,2%)		
Cesárea	220 (84,6%)	80 (86%)	140 (83,8%)		
Pré-Eclâmpsia					
Sim	34(14,3%)	13 (15%)	21 (13.8%)		
Não	204(85,7%)	73 (84.9%)	131(86.2%)		
Hipertensão gestacional				0,11 ^c	
Sim	59 (24,5%)	16 (18,6%)	43 (27,7%)		
Não	182 (75,5%)	70 (81,4%)	112 (72,3%)		
Tolerância após o parto				0,38 ^c	
Normal	86 (62,8%)	27 (55,1%)	59 (67%)		
ATG	35 (25,5%)	15 (30,6%)	20 (22,7%)		
DM	16 (11,7%)	7 (14,3%)	9 (10,2%)		
Desfechos fetais					
Perímetro Cefálico	34,7 ±	1,9 34,9 ±	2,1 34,5 ±	1,8 0,11 ^b	

Peso ao nascer	3284 ± 668 3305 (2930 - 3650)	3343 ± 688 3367 (2935 - 3723)	3250 ± 656 3280 (2925 - 3640)	0,22 ^b
APGAR 1 minuto	8 ± 1 9 (8 - 9)	8 ± 1 8 (8 - 9)	8 ± 1 9 (8 - 9)	0,40 ^b
APGAR 5 minutos	9 ± 1 9 (9 - 9)	9 ± 1 9 (9 - 9)	9 ± 1 9 (9 - 9)	0,43 ^b
Peso pequeno para a idade gestacional				0,77 ^c
Sim	18 (7,5%)	6 (6,9%)	12 (7,9%)	
Não	221 (92,5%)	81 (93,1%)	140 (92,1%)	
Peso grande para idade gestacional				0,88 ^c
Sim	56 (23,2%)	20 (22,7%)	36 (23,5%)	
Não	185 (76,8%)	68 (77,3%)	117 (76,5%)	
Macrossomia				0,22 ^c
Sim	21 (8,6%)	10 (11,6%)	11 (7%)	
Não	222 (91,4%)	76 (88,4%)	146 (93%)	
Prematuridade				0,84
Sim	34(13.2%)	11 (12.6%)	23(13.5%)	
Não	223(86.8%)	76 (87.4%)	147(86.5%)	
UTI neonatal				0,01^c
Sim	20 (8,8%)	2 (2,5%)	18 (12,2%)	
Não	206 (91,2%)	77 (97,5%)	129 (87,8%)	
Desconforto respiratório				0,55 ^c
Sim	28 (12,5%)	11 (14,5%)	17 (11,5%)	
Não	196 (87,5%)	65 (85,5%)	131 (88,5%)	

Abreviaturas: DM: Diabetes Melitus; ATG: Alteração na tolerância a glicose. Dados expressos em Média ± Desvio Padrão (Mediana) e n (%). b: Teste t de Student; c: Teste Quiquadrado de Pearson. *p < 0,05 **p < 0,001.

Insônia foi mais frequente em pacientes solteiras ou que não tinham um companheiro. O diagnóstico de insônia ou depressão prévio à gestação relacionou-se com a presença de insônia moderada a grave. Não foram observadas diferenças com relação a outras comorbidades estudadas (Tabela 10).

Tabela 10 - Características demográficas, clínicas e presença de comorbidades e riscos em pacientes com DMG, de acordo com a presença de insônia moderada a grave

	INSÔNIA			P
	Total	Insônia ausente ou leve	Insônia moderada a grave	
Idade	33 ± 6 (34)	33 ± 6 (34)	33 ± 7 (32)	0,74 ^b
Escolaridade				0,20 ^c
< 4 anos de estudo	49 (16,6%)	38 (15,4%)	11 (22,4%)	
Nível médio	166 (56,1%)	144 (58,3%)	22 (44,9%)	
Nível superior	81 (27,4%)	65 (26,3%)	16 (32,7%)	
Situação conjugal estável	283 (95,3%)	239 (96,4%)	44 (89,8%)	0,04^c
Trabalho remunerado	157 (53%)	132 (53,4%)	25 (51%)	0,43 ^c

Renda familiar				0,31 ^c
< 1 salário	100 (36,5%)	83 (36,4%)	17 (37%)	
>1 e <3 salários	117 (42,7%)	101 (44,3%)	16 (34,8%)	
> 4 salários	57 (20,8%)	44 (19,3%)	13 (28,3%)	
Características clínicas				
IMG pré-gestacional	29,6 ± 5,6 (28,9)	29,6 ± 5,5 (28,7)	30,1 ± 5,9 (29,2)	0,64 ^b
IMC na entrevista	33 ± 13,9 (31,9)	33 ± 15 (31,8)	32,7 ± 5,6 (32,2)	0,49 ^b
Idade gestacional na entrevista	29 ± 6 (30)	29 ± 6 (30)	30 ± 5 (31)	0,21 ^b
PA sistólica média	115,2 ± 12,3 (114,4)	115,5 ± 12 (115,4)	113,6 ± 13,4 (113)	0,33 ^b
PA diastólica média	72,9 ± 9 (72,4)	73 ± 8,5 (72,4)	72,4 ± 11,4 (72,5)	0,80 ^b
Glicemia jejum TOTG	98,8 ± 14,9 (97)	99 ± 15,3 (97)	98 ± 12,3 (98,5)	0,95 ^b
Glicemia 2 horas TOTG	163 ± 31,5 (163)	162,6 ± 31,3 (163)	164,7 ± 32,6 (169)	0,61 ^b
Hemoglobina glicada	5,41 ± 0,53 (5,3)	5,42 ± 0,54 (5,3)	5,35 ± 0,45 (5,2)	0,81 ^b
Necessidade de Farmacoterapia	71 (24,3%)	55 (22,6%)	16 (32,7%)	0,13 ^c
Comorbidades e riscos				
Sedentarismo	162 (54,7%)	134 (54,3%)	28 (57,1%)	0,71 ^c
Antecedente de depressão	41 (14%)	27 (11,1%)	14 (28,6%)	0,00 ^c
Insônia antes da gestação	63 (21,4%)	42 (17,1%)	21 (42,9%)	<0,001 ^c
HAS	61 (20,7%)	49 (19,9%)	12 (24,5%)	0,47 ^c
Dislipidemia	23 (7,8%)	17 (6,9%)	6 (12,2%)	0,23 ^c
Classificação do IMC por idade gestacional				
Baixo Peso para IG	3 (1%)	2 (0,8%)	1 (2,1%)	0,26 ^c
Peso Adequado para IG	46 (15,8%)	37 (15,2%)	9 (19,1%)	
Sobrepeso para IG	103 (35,4%)	92 (37,7%)	11 (23,4%)	
Obesidade	139 (47,8%)	113 (46,3%)	26 (55,3%)	

Abreviaturas: IMC=Índice de Massa Corpórea; PA= Pressão arterial; TOTG= Teste Oral de Tolerância a Glicose; HAS= Hipertensão Arterial Sistêmica.

Dados expressos em Média ± Desvio Padrão (Mediana) e n (%).a: Teste de Mann-Whitney b: Teste t de Student; c: Teste Quiquadrado de Pearson *p < 0,05 **p < 0,001.

Quanto à presença de insônia moderada a grave, não foram observadas diferenças nos parâmetros objetivos do sono. Quanto aos parâmetros subjetivos, pacientes com insônia apresentaram menor tempo total de sono, pior qualidade do sono, maior escore de fadiga e maior risco de desenvolver SAOS (Tabela 11).

Tabela 11 - Parâmetros objetivos e subjetivos do sono e escalas comportamentais em pacientes com DMG, conforme a presença de insônia moderada a grave

	INSÔNIA		p
	Insônia ausente ou leve	Insônia moderada a grave	
Horas de sono			
Diário do sono (min) /DP	330.2 ± 73.9	383.8 ± 93.1	0,03 ^b
Tempo total no leito - actigrafia(min)/DP	414.1 ± 64.4	402 ± 84.9	0,87

Duração do sono noturno - actigrafia (min)/DP	340.9 ± 80.5	336.7 ± 93.2	0,96 ^b
Ponto médio do sono - Actigrafia (horas)	4.6 ± 5.4	4.9 ± 5.7	0,73 ^b
WASO	58.6 ± 25.7	54.9 ± 25.6	0,62 ^b
Eficiência do sono	84.7 ± 8.7	85.9 ± 7.4	0,67 ^b
Tempo habitual de sono referido por noite/min	345.6 ± 94.2	409 ± 104.5	<0,001 ^b
Duração média do sono			<0,001 ^b
≤ 6h	34 (70.8%)	95 (39.3%)	
Entre 6h e 9h	10 (20.8%)	112 (46.3%)	
≥ 9h	4 (8.3%)	35 (14.5%)	
Sonolência diurna	24 (49%)	102 (41.3%)	0,32 ^c
Fadiga	46 (93.9%)	106 (44.7%)	<0,001 ^c
EDPS/depressão categórico	25 (52.1%)	60 (24.9%)	
Alto risco de SAOS	14 (28.6%)	73 (29.6%)	0,89 ^c
Má qualidade do sono	48 (98%)	144 (58.1%)	

Dados expressos em Média ± desvio padrão e frequência (%). ^b:Teste t de Student ^c:Teste Quiquadrado de Pearson ^d:Teste exato de Fisher. Abreviatura - WASO: Tempo acordado após o início do sono.

A presença de insônia não influenciou os desfechos maternos ou fetais da gestação. Pacientes com insônia moderada a grave apresentaram maior necessidade de farmacoterapia. (Tabela 12).

Tabela 12 - Desfechos da gestação em pacientes com DMG quanto à presença de insônia moderada a grave

	INSÔNIA			P
	Total	Insônia ausente ou leve	Insônia moderada a grave	
Desfechos maternos				
Ganho de peso na gestação	7,69 ± 6.62	7.76 ± 6.7	6.99± 6.64	0,67 ^b
Idade gestacional no parto em dias	266 ± 14	267 ± 14	266 ± 14	0,77 ^b
Necessidade de Farmacoterapia	120(46%)	92(43%)	28(62%)	0,02
Tipo de parto				0,12 ^c
Normal	40 (15,4%)	13 (14%)	27 (16,2%)	
Cesárea	220 (84,6%)	80 (86%)	140 (83,8%)	
HAS Peri-parto (hipertensão gestacional)				0,80 ^c
Sim	59 (24,5%)	16 (18,6%)	43 (27,7%)	
Não	182 (75,5%)	70 (81,4%)	112 (72,3%)	
Diagnóstico tolerância após o parto				0,66 ^c
TNG	86 (62,8%)	27 (55,1%)	59 (67%)	
IGT	35 (25,5%)	15 (30,6%)	20 (22,7%)	
DM	16 (11,7%)	7 (14,3%)	9 (10,2%)	
Pré-eclâmpsia				0,46 ^c
Sim	34 (14,8%)	30 (15,3%)	4(10%)	
Não	196(85,2%)	164 (84,4%)	36(90%)	
Desfechos fetais				
Perímetro Cefálico	34,7 ± 1,9	34,9 ± 2,1	34,5 ± 1,8	0,75 ^b

Peso ao nascer	3284 ± 668	3343 ± 688	3250 ± 656	0,95 ^b
APGAR 1minuto	8 ± 1	8 ± 1	8 ± 1	0,68 ^b
APGAR 5 minutos	9 ± 1	9 ± 1	9 ± 1	0,39 ^b
Peso pequeno para a idade gestacional				0,19 ^c
Sim	18 (7,5%)	6 (6,9%)	12 (7,9%)	
Não	221 (92,5%)	81 (93,1%)	140 (92,1%)	
Peso grande para idade gestacional				0,72 ^c
Sim	56 (23,2%)	20 (22,7%)	36 (23,5%)	
Não	185 (76,8%)	68 (77,3%)	117 (76,5%)	
Macrossomia				0,15 ^c
Sim	21 (8,6%)	10 (11,6%)	11 (7%)	
Não	222 (91,4%)	76 (88,4%)	146 (93%)	
Prematuridade				0,81 ^c
Sim	34 (13,8%)	29 (14,2%)	5 (11,6%)	
Não	213 (86,2%)	175 (85,8%)	38 (88,4%)	
UTI neonatal				0,16 ^c
Sim	20 (8,8%)	2 (2,5%)	18 (12,2%)	
Não	206 (91,2%)	77 (97,5%)	129 (87,8%)	
Desconforto respiratório				0,26 ^c
Sim	28 (12,5%)	11 (14,5%)	17 (11,5%)	
Não	196 (87,5%)	65 (85,5%)	131 (88,5%)	

Abreviaturas: DM: Diabetes Melitus; ATG: Alteração na tolerância a glicose. UTI: unidade e terapia intensiva
 Dados expressos em Média ± Desvio Padrão (Mediana) e n (%). b: Teste t de Student; c: Teste Quiquadrado de Pearson. *p < 0,05 **p < 0,001.

Pacientes classificadas como de alto risco para SAOS apresentaram maiores níveis de glicemia, pressão arterial mais elevada e maior IMC. Mais ainda, pacientes com alto risco para SAOS eram mais hipertensas e obesas (Tabela 13).

Tabela 13 - Características demográficas e clínicas das pacientes com DMG, de acordo com a presença do risco de SAOS

	Total	SAOS		P
		Baixo risco	Alto risco	
Idade	33,1 ± 5,7 (34)	32 ± 5,6 (32)	35,8 ± 5 (36)	<0,001 ^b
Escolaridade				0,97 ^c
< 4 anos de estudo	50 (16,4%)	35 (16,1%)	15 (17%)	
Nível médio	172 (56,4%)	123 (56,7%)	49 (55,7%)	
Nível superior	83 (27,2%)	59 (27,2%)	24 (27,3%)	
Estado civil				0,85 ^c
Casada	179 (58,3%)	127 (58,3%)	52 (58,4%)	
Solteira	21 (6,8%)	16 (7,3%)	5 (5,6%)	
Mora companheiro	107 (34,9%)	75 (34,4%)	32 (36%)	
Situação conjugal	295 (95,5%)	207 (94,5%)	88 (97,8%)	0,21 ^c
Trabalho remunerado	159 (52,1%)	108 (49,8%)	51 (58%)	0,31 ^c

Renda Familiar				
< 1 salário	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
> 1 e <3 salários	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
> 4 salários	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
IMG pré-gestacional	29,6 ± 5,6 (28,7)	28,2 ± 4,9 (27,6)	33 ± 5,6 (32,7)	<0,001^b
IMC na entrevista	32,2 ± 5,1 (31,8)	30,9 ± 4,5 (30,4)	35,3 ± 5 (34,4)	<0,001^b
Idade gestacional na entrevista	29,2 ± 5,7 (30)	29 ± 5,7 (30)	29,5 ± 5,5 (30)	0,48 ^b
PA sistólica média	115,2 ± 12,2 (114,2)	112,7 ± 10,5 (112)	121,5 ± 13,9 (122,7)	<0,001^b
PA diastólica média	73 ± 9,1 (72,4)	71,1 ± 7,7 (70)	77,5 ± 10,7 (76,6)	<0,001^b
Glic. jejum TOTG gestação	98,7 ± 14,8 (97)	98,5 ± 15,2 (97)	99,3 ± 14 (98)	0,02^b
Glic. 2 horas TOTG gestação	163 ± 31,2 (163)	161,8 ± 32,4 (162)	165,8 ± 28,5 (163)	0,05^b
Hemoglobina glicada	5,4 ± 0,5 (5,3)	5,4 ± 0,6 (5,3)	5,4 ± 0,5 (5,4)	0,92 ^a
Tratamento farmacológico	77 (25,3%)	51 (23,7%)	26 (29,2%)	0,31 ^c
HAS	63 (20,5%)	9 (4,1%)	54 (60%)	<0,001^c
Comorbidades e riscos				
Sedentarismo	168 (55,1%)	122 (56,5%)	46 (51,7%)	0,444 ^c
Antecedente de depressão	42 (14%)	33 (15,4%)	9 (10,3%)	0,249 ^c
Insônia antes da gestação	63 (20,9%)	41 (19,1%)	22 (25,3%)	0,228 ^c
HAS	63 (20,5%)	9 (4,1%)	54 (60%)	<0,001^c
Dislipidemia	24 (7,8%)	16 (7,4%)	8 (8,9%)	0,652 ^c
Classificação do IMC por idade gestacional				<0,001^d
Baixo Peso Para IG	3 (1%)	3 (1,4%)	0 (0%)	
Peso Adequado Para IG	50 (16,5%)	47 (22,1%)	3 (3,3%)	
Sobrepeso Para IG	106 (35%)	87 (40,8%)	19 (21,1%)	
Obesidade	144 (47,5%)	76 (35,7%)	68 (75,6%)	

Abreviaturas: IMC=Índice de Massa Corpórea; PA= Pressão arterial; TOTG= Teste Oral de Tolerância a Glicose; HAS= Hipertensão Arterial Sistêmica.

Dados expressos em Média ± Desvio Padrão (Mediana) e n (%). a: Teste de Mann-Whitney b: Teste t de Student; c: Teste Quiquadrado de Pearson *p < 0,05 **p < 0,001.

Pacientes com alto risco de SAOS apresentaram maior comprometimento da qualidade do sono e uma tendência para mais sonolência diurna e sintomas depressivos (Tabela 14).

Tabela 14 - Análise dos parâmetros objetivos e subjetivos do sono e comportamento das escalas em pacientes com DMG, conforme o risco de SAOS.

	Risco de SAOS		P
	Alto risco	Baixo risco	
Horas de sono - Diário do sono (min) /DP	355.3 ± 101.4	381.5 ± 85.2	0,27 ^b
Tempo no leito – actigrafia (min)/DP	422.2 ± 65.7	396.4 ± 85.3	0,44 ^b
Duração do sono noturno - actigrafia (min)/DP	349.8 ± 81.4	332.4 ± 93.2	0,58 ^b
Ponto médio do sono - actigrafia (horas)	5.2 ± 6.4	4.6 ± 5.2	0,53 ^b
WASO	59.5 ± 25.8	53.5 ± 25.1	0,30 ^b
Eficiência do sono	85.1 ± 8.5	86.1 ± 7.2	0,72 ^b
Tempo habitual de sono referido por noite/min	392 ± 105.7	403.9 ± 107.5	0,32 ^b

Duração média do sono			0,8
≤ 6h	38 (45.2%)	94 (43.5%)	
Entre 6h e 9h	36 (42.9%)	90 (41.7%)	
≥ 9h	10 (11.9%)	32 (14.8%)	
Prevalência de distúrbios do sono			
Sonolência diurna	45 (50.6%)	84 (38.7%)	0,05 ^c
Insônia moderada a grave	14 (16.1%)	35 (16.7%)	0,89 ^c
Fadiga	43 (51.2%)	112 (53.8%)	0,68 ^c
Sintomas depressivos	26 (31.3%)	59 (28.5%)	0,06 ^c
Má qualidade do sono	65 (73%)	134 (61.2%)	0,04 ^c

Dados expressos em Média ± desvio padrão e frequência (%). ^b:Teste t de Student ^c:Teste Quiquadrado de Pearson. Abreviatura - WASO: Tempo acordado após o início do sono.

Pacientes com maior risco de SAOS apresentaram maior necessidade de farmacoterapia, hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia. Quanto aos desfechos fetais, pacientes com maior risco de SAOS tiveram neonatos com menor perímetro cefálico. (Tabela 15).

Tabela 15 – Desfechos maternos e fetais da gestação conforme o risco de SAOS

	Total	SAOS		P
		baixo risco	alto risco	
Ganho de peso na gestação	7,69 ± 6.6	7,77 ± 6,5	7,52 ± 6.88	0,92 ^b
Idade gestacional no parto em dias	266 ± 14 270 (263 - 274)	267 ± 14 272 (265 - 275)	266 ± 14 269 (261 - 273)	0,64 ^b
Necessidade de Farmacoterapia				0,003^c
Sim	126 (46,8%)	78(40.8%)	48(61.5%)	
Não	143 (53,2%)	113(59.2%)	30(38.5%)	
Tipo de parto				0,51 ^c
Normal	40 (15,4%)	13 (14%)	27 (16,2%)	
Cesárea	220 (84,6%)	80 (86%)	140 (83,8%)	
Hipertensão gestacional				<0,001^c
Sim	59 (24,5%)	16 (18,6%)	43 (27,7%)	
Não	182 (75,5%)	70 (81,4%)	112 (72,3%)	
Pré-eclâmpsia				0,01
Sim	34 (14,3%)	19(10.9%)	15(24.2%)	
Não	203 (85,7%)	156(89.1%)	47(75.8%)	
Diagnóstico tolerância após o parto				0,78 ^c
TNG	86 (62,8%)	27 (55,1%)	59 (67%)	
ATG	35 (25,5%)	15 (30,6%)	20 (22,7%)	
DM	16 (11,7%)	7 (14,3%)	9 (10,2%)	
Desfechos fetais				
Prematuridade				0,41 ^c

Sim	34 (13,3%)	27 (14,4%)	7 (10,3%)	
Não	222 (86,7%)	161(86,5%)	61(89,7%)	
Perímetro Cefálico	34,7 ± 1,9	34,9 ± 2,1	34,5 ± 1,8	0,04^b
Peso ao nascer	3284 ± 668	3343 ± 688	3250 ± 656	0,66 ^b
APGAR 1minuto	8 ± 1	8 ± 1	8 ± 1	0,40 ^b
APGAR 5 minutos	9 ± 1	9 ± 1	9 ± 1	0,18 ^b
Peso pequeno para a idade gestacional				0,34 ^c
Sim	18 (7,5%)	6 (6,9%)	12 (7,9%)	
Não	221 (92,5%)	81 (93,1%)	140 (92,1%)	
Peso grande para idade gestacional				0,39 ^c
Sim	56 (23,2%)	20 (22,7%)	36 (23,5%)	
Não	185 (76,8%)	68 (77,3%)	117 (76,5%)	
Macrossomia				0,74 ^c
Sim	21 (8,6%)	10 (11,6%)	11 (7%)	
Não	222 (91,4%)	76 (88,4%)	146 (93%)	
UTI neonatal				0,68 ^c
Sim	20 (8,8%)	2 (2,5%)	18 (12,2%)	
Não	206 (91,2%)	77 (97,5%)	129 (87,8%)	
Prematuridade				
Sim	34(13,3%)	27(14,4%)	7(10,3%)	0,2 ^c
Não	222(86,7%)	161(85,6%)	61(89,7%)	
Desconforto respiratório				0,51 ^c
Sim	28 (12,5%)	11 (14,5%)	17 (11,5%)	
Não	196 (87,5%)	65 (85,5%)	131 (88,5%)	

Abreviaturas: DM: Diabetes Melitus; ATG: Alteração na tolerância a glicose. Dados expressos em Média ± Desvio Padrão (Mediana) e n (%). b: Teste t de Student; c:Teste Quiquadrado de Pearson. *p < 0,05 **p < 0,001.

As pacientes tratadas com metformina apresentaram uma pontuação ainda mais elevada no escore de risco de SAOS, assim como também no EPDS, que as não tratadas (9.18 versus 7.47; p = 0,028, respectivamente), sugerindo humor mais depressivo nestas pacientes.

Ademais, dentre as pacientes avaliadas por medidas objetivas do sono, as gestantes tratadas com metformina (35,5%) apresentaram um maior tempo acordadas após o início do sono (WASO, p = 0,02), maior atividade durante o sono (p = 0,03) e menor eficiência do sono (p = 0,042) que pacientes sem uso de metformina.

Neste estudo, observou-se a presença de sintomas depressivos em 29.3% das pacientes avaliadas. Uma maior prevalência de sintomas depressivos durante a gestação relacionou-se com antecedentes de depressão e de insônia antes da gestação. As pacientes com sintomas depressivos apresentaram glicemias de jejum significativamente mais elevadas

ao diagnóstico de DMG (Tabela 16).

Tabela 16 - Descrição das características demográficas e clínicas das pacientes com DMG, de acordo com a presença de sintomas depressivos

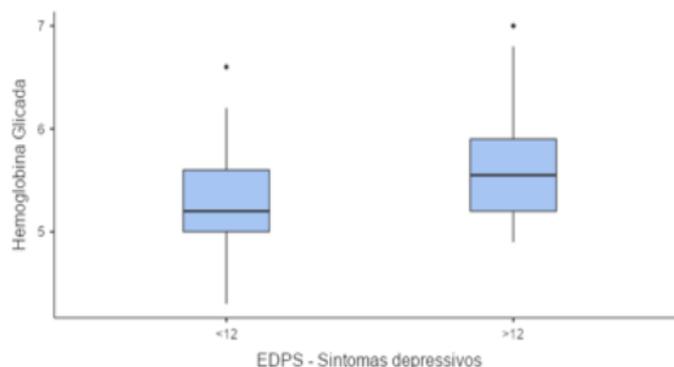
	SINTOMAS DEPRESSIVOS			P
	Total	EDPS <12	EDPS ≥12	
Idade	33,2 ± 5,7 (34)	33 ± 5,7 (34)	33,5 ± 5,8 (35)	0,31 ^b
Escolaridade				0,15 ^c
Até 4 anos de estudo	49 (17%)	29 (14,2%)	20 (23,5%)	
Ensino médio	162 (56,1%)	118 (57,8%)	44 (51,8%)	
Nível superior	78 (27%)	57 (27,9%)	21 (24,7%)	
Estado civil				0,45 ^c
Casada	168 (57,9%)	123 (60%)	45 (52,9%)	
Solteira	21 (7,2%)	13 (6,3%)	8 (9,4%)	
Mora companheiro	101 (34,8%)	69 (33,7%)	32 (37,6%)	
Situação conjugal estável	276 (95,2%)	198 (96,6%)	78 (91,8%)	0,081 ^c
Trabalho remunerado	152 (52,6%)	107 (52,5%)	45 (52,9%)	0,65 ^c
Renda familiar				
< 1 salário	15 (5,6%)	11 (5,9%)	4 (4,9%)	
>1 e <3 salários	180 (67,2%)	122 (65%)	58 (70,7%)	
> 4 salários	73 (27,2%)	53 (28%)	20 (24,4%)	
Aspectos clínicos				
IMC pré-gestacional	29,6 ± 5,5 (28,8)	29,3 ± 5,6 (28,2)	30,3 ± 5,4 (29,8)	0,11 ^b
IMC na entrevista	32,2 ± 5 (31,8)	32 ± 5 (31,4)	32,6 ± 4,8 (32,6)	0,15 ^b
Idade gestacional na entrevista	29,1 ± 5,7 (30)	29,3 ± 5,9 (30)	28,8 ± 5,2 (29)	0,29 ^b
PA sistólica média	115,3 ± 12,3 (114,5)	115,9 ± 12,9 (114,5)	113,7 ± 10,9 (114,7)	0,09 ^b
PA diastólica média	72,9 ± 9 (72,5)	73,7 ± 9,4 (73)	71 ± 7,8 (70)	0,29 ^b
Glic. jejum TOTG gestação	98,9 ± 14,9 (97)	98,3 ± 15 (97)	100,3 ± 14,5 (98)	0,037^b
Glic. 2 horas TOTG gestação	163,1 ± 31,1 (163)	165 ± 31,7 (163)	158,3 ± 29,4 (163)	0,36 ^b
Hemoglobina glicada	5,4 ± 0,5 (5,3)	5,2 ± 0,4 (5,2)	5,6 ± 0,5 (5,6)	0,013^b
Tratamento farmacológico?	69 (24,2%)	53 (26,2%)	16 (19,3%)	0,21 ^c
Comorbidades e riscos				
Sedentarismo	158 (54,5%)	109 (53,2%)	49 (57,6%)	0,48 ^c
Depressão pré-gestacional	40 (13,9%)	17 (8,4%)	23 (27,1%)	<0,001^c
Insônia pré-gestacional	60 (20,9%)	35 (17,3%)	25 (29,4%)	0,022^c
Tomar dois ou mais café/dia	69 (23,8%)	44 (21,5%)	25 (29,4%)	0,14 ^c
HAS	58 (20,1%)	38 (18,7%)	20 (23,5%)	0,35 ^c
Dislipidemia	22 (7,6%)	13 (6,4%)	9 (10,6%)	0,22 ^c
IMC por idade gestacional				0,15 ^c
Baixo peso para IG	3 (1,1%)	2 (1%)	1 (1,2%)	
Peso adequado para IG	46 (16,2%)	36 (17,9%)	10 (12%)	
Sobrepeso para IG	100 (35,2%)	76 (37,8%)	24 (28,9%)	
Obesidade	135 (47,5%)	87 (43,3%)	48 (57,8%)	

Abreviaturas: IMC=Índice de Massa Corpórea; PA= Pressão arterial; TOTG= Teste Oral de Tolerância a Glicose; HAS= Hipertensão Arterial Sistêmica.

Dados expressos em Média \pm Desvio Padrão (Mediana) e n (%). a: Teste de Mann-Whitney b: Teste t de Student; c: Teste Quiquadrado de Pearson *p < 0,05 **p < 0,001.

Uma HbA1c mais elevada foi observada nas gestantes com DMG e sintomas depressivos (Teste de Mann-Whitney; P=0,013) (Figura 5).

Figura 5 - Hemoglobina glicada em pacientes com DMG, segundo a presença de sintomas depressivos



Fonte: Elaborado pela autora.

A presença de sintomas depressivos associou-se à pior qualidade do sono, sonolência diurna, insônia e fadiga. Ademais, pacientes com sintomas depressivos demonstraram um sono noturno significativamente mais curto. Não foram observadas diferenças significativas nos parâmetros actigráficos do sono (Tabela 17).

Tabela 17 – Parâmetros objetivos e subjetivos do sono e escalas comportamentais em pacientes com DMG, conforme o risco de sintomas depressivos

	SINTOMAS DEPRESSIVOS		P
	EDPS≤12	EDPS>12	
Horas de sono - Diário do sono (min) /DP	379.6 \pm 90.9	359.9 \pm 93.4	0,33 ^b
Tempo no leito - actigrafia(min)/DP	403.5 \pm 76.3	408.6 \pm 92.3	0,90 ^b
Duração do sono noturno - actigrafia (min)/DP	339.6 \pm 83.3	332.6 \pm 107.9	0,77 ^b
Ponto médio do sono - Actigrafia (horas)	4.9 \pm 5.9	4.5 \pm 5	0,41 ^b
WASO	52.3 \pm 22.7	65.1 \pm 30.6	0,19 ^b
Eficiência do sono	86.6 \pm 6.6	83.1 \pm 9.8	0,24 ^b
Tempo habitual de sono referido por noite/min	404.3 \pm 106.2	382.4 \pm 101.8	<0,001 ^b
Duração média do sono			0,7
≤ 6h	82 (40.8%)	45 (54.9%)	
Entre 6h e 9h	92 (45.8%)	26 (31.7%)	
≥9h	27 (13.4%)	11 (13.4%)	
Prevalência de distúrbios do sono			
Sonolência diurna	75 (36.8%)	50 (58.8%)	0,001 ^c

Insônia moderada a grave	23 (11.3%)	25 (29.4%)	< 0,001 ^c
Fadiga	85 (42.5%)	64 (77.1%)	< 0,001 ^c
Alto risco de SAOS	57 (27.8%)	26 (30.6%)	0,63 ^c
Má qualidade do sono	124 (60.5%)	64 (75.3%)	0,016 ^c

Dados expressos em Média \pm desvio padrão e frequência (%). ^b:Teste t de Student ^c:Teste Quiquadrado de Pearson ^d:Teste exato de Fisher. Abreviatura - WASO: Tempo acordado após o início do sono.

Quanto aos desfechos fetais, as pacientes com sintomas depressivos apresentaram maior frequência de prematuridade (Tabela 18).

Tabela 18 – Desfechos maternos e fetais da gestação conforme a presença de sintomas depressivos

	SINTOMAS DEPRESSIVOS		P
	EDPS < 12	EDPS \geq 12	
Ganho de peso na gestação	7,9 \pm 6,26 265 \pm 15	6.96 \pm 7,4 268 \pm 12	0,44 ^b
Idade gestacional no parto em dias	269 (260 - 274)	272 (264 - 274)	0,33 ^b
Tipo de parto			0,61 ^c
Normal	27 (15,4%)	13 (18,1%)	
Cesárea	148 (84,6%)	59 (81,9%)	
HAS peri-parto (hipertensão gestacional)	44 (27,7%)	12 (17,4%)	
Pré-eclâmpsia			
Diagnóstico tolerância após o parto			0,098 ^c
TNG	61 (64,9%)	21 (58,3%)	
ATG	25 (26,6%)	9 (25%)	
DM	8 (8,5%)	6 (16,7%)	
Perímetro Cefálico	34,5 \pm 2,1	34,8 \pm 1,4	0,38 ^b
Peso ao nascer	3221 \pm 709	3349 \pm 535	0,12 ^b
APGAR 1minuto	8 \pm 1	8 \pm 1	0,93 ^b
APGAR 5 minutos	9 \pm 1	9 \pm 0	0,77 ^b
Peso pequeno para a idade gestacional	15 (9,4%)	3 (4,5%)	0,22 ^c
Peso grande para a idade gestacional	35 (21,6%)	17 (25,8%)	0,49 ^c
Macrossomia	11 (6,7%)	6 (9,2%)	0,51 ^c
Prematuridade	34 (14%)	29 (16,9%)	0,031 ^c
UTI neonatal	14 (9,4%)	6 (9,4%)	0,71 ^c
Desconforto respiratório	20 (13,5%)	6 (9,4%)	0,39 ^c

Abreviaturas: DM: Diabetes Melitus; ATG: Alteração na tolerância a glicose. UTI: Unidade de terapia intensiva. Dados expressos em Média \pm Desvio Padrão (Mediana) e n (%). b: Teste t de Student; c:Teste Quiquadrado de Pearson. *p < 0.05 **p < 0.001.

As pacientes com diagnóstico de fadiga apresentaram características clínicas e demográficas semelhantes ao grupo sem queixas significativas de fadiga. Neste estudo, a fadiga foi mais prevalente em pacientes com antecedentes de insônia ou depressão pré-gestacional. (Tabela 19).

Tabela 19 - Descrição das características demográficas, clínicas das pacientes e a presença de comorbidades e riscos, de acordo com a presença de fadiga

	FADIGA			P
	Total	FSS<36	FSS≥36	
Idade	33,2 ± 5,7 (34)	33,9 ± 5,5 (34)	32,7 ± 5,8 (33)	0,10 ^b
Escolaridade				0,15 ^c
< 4 anos de estudo	46 (15,8%)	17 (12,4%)	29 (18,7%)	
Nível médio	167 (57,2%)	86 (62,8%)	81 (52,3%)	
Nível superior	79 (27,1%)	34 (24,8%)	45 (29%)	
Situação conjugal estável	278 (95,2%)	132 (96,4%)	146 (94,2%)	0,38 ^c
Trabalho remunerado	152 (52,2%)	74 (54,4%)	78 (50,3%)	0,61 ^c
Renda familiar				
<1 salário	16 (6%)	9 (7,3%)	7 (4,9%)	0,71 ^c
> 1 e < 3 salários	178 (66,4%)	81 (65,3%)	97(67,4%)	
> 4 salários	74 (27,6%)	34(27,8%)	40(27,8%)	
IMC pré-gestacional	29,6 ± 5,6 (28,8)	29,4 ± 5,6 (28,1)	29,8 ± 5,5 (29,6)	0,48 ^b
IMC na entrevista	32,2 ± 5,1 (31,9)	31,9 ± 4,8 (31,5)	32,4 ± 5,3 (32)	0,45 ^b
Idade gestacional na entrevista	29,2 ± 5,7 (30)	29 ± 6 (30)	29,3 ± 5,4 (30)	0,90 ^b
PA sistólica média	115,1 ± 12,2 (114)	116,3 ± 12,9 (115,5)	114,1 ± 11,5 (114)	0,21 ^b
PA diastólica média	72,9 ± 8,9 (72,6)	74,3 ± 8,8 (74)	71,8 ± 8,9 (71)	0,029 ^b
Glicemia de jejum TOTG	98,9 ± 14,9 (97)	98,8 ± 14,2 (97)	98,9 ± 15,5 (97)	0,80 ^b
Glicemia 2 horas TOTG	162,9 ± 30,6 (163)	163,4 ± 31,2 (163)	162,5 ± 30,2 (161)	0,85 ^b
Hemoglobina glicada	5,4 ± 0,5 (5,3)	5,4 ± 0,5 (5,3)	5,4 ± 0,5 (5,3)	0,57 ^a
Fez tratamento farmacológico?	74 (25,7%)	38 (27,9%)	36 (23,7%)	0,40
Usou insulina?	33 (11,5%)	15 (11,1%)	18 (11,8%)	0,86
Comorbidades e riscos				
Sedentarismo	159 (54,6%)	67 (48,9%)	92 (59,7%)	0,064 ^c
Antecedente de depressão	42 (14,5%)	12 (8,8%)	30 (19,5%)	0,010^c
Insônia antes da gestação	62 (21,4%)	19 (14%)	43 (27,9%)	0,004^c
Tomar 2 ou mais café/dia	69 (23,6%)	29 (21,2%)	40 (25,8%)	0,86 ^c
HAS	60 (20,6%)	28 (20,4%)	32 (20,8%)	0,94 ^c
Dislipidemia	22 (7,6%)	7 (5,1%)	15 (9,7%)	0,13 ^c
Classificação do IMC por idade gestacional				0,15 ^c
Baixo Peso Para IG	3 (1%)	1 (0,7%)	2 (1,3%)	
Peso Adequado Para IG	48 (16,8%)	20 (14,9%)	28 (18,4%)	
Sobrepeso Para IG	100 (35%)	56 (41,8%)	44 (28,9%)	
Obesidade	135 (47,2%)	57 (42,5%)	78 (51,3%)	

Abreviaturas: IMC=Índice de Massa Corpórea; PA= Pressão arterial; TOTG= Teste Oral de Tolerância a Glicose; HAS= Hipertensão Arterial Sistêmica.

Dados expressos em Média ± Desvio Padrão (Mediana) e n (%). a: Teste de Mann-Whitney b: Teste t de Student; c: Teste Quiquadrado de Pearson *p < 0,05 **p < 0,001.

Gestantes identificadas com fadiga apresentaram maior prevalência de insônia, má qualidade do sono e depressão. Quanto ao sono, 47% das pacientes com fadiga relataram

dormir menos de 6 horas por dia.

Na avaliação de dados actigráficos, observou-se um comprometimento significativo da continuidade do sono em pacientes com fadiga, com aumento significativo do WASO e uma tendência para ter um sono menos eficiente que pacientes sem sintomas de fadiga (Tabela 20).

Tabela 20 - Análise dos parâmetros objetivos e subjetivos do sono e comportamento das escalas em pacientes com DMG, conforme a presença de fadiga

	FADIGA		P
	FSS \geq 36	FSS < 36	
Horas de sono			
Diário do sono (min) /DP	373 \pm 82	373.3 \pm 101.8	0,98 ^b
Tempo no leito – actigrafia (min)/DP	407 \pm 83.2	401.8 \pm 77.4	0,60 ^b
Duração do sono noturno - actigrafia (min)/DP	331.1 \pm 94.9	347 \pm 83	0,50 ^b
Ponto médio do sono - actigrafia (horas)	3.5 \pm 3.5	6.7 \pm 7.4	0,092 ^b
WASO	62.7 \pm 27.8	45.9 \pm 18	0,035 ^b
Eficiência do sono	83.8 \pm 8.4	88.3 \pm 5.7	0,053 ^b
Tempo habitual de sono referido por noite/min	393.4 \pm 102.3	403.4 \pm 108.9	0,37 ^b
Prevalência de distúrbios do sono			
Duração média do sono			0,46
\leq 6h	73 (48%)	55 (41%)	
Entre 6h e 9h	59 (38.8%)	61 (45.5%)	
\geq 9h	20 (13.2%)	18 (13.4%)	
Sonolência diurna	69 (44.5%)	55 (40.4%)	0,48 ^c
Insônia moderada a grave	46 (30.3%)	3 (2.2%)	<0,001^c
Sintomas depressivos	64 (43%)	19 (14.2%)	<0,001^c
Alto risco de SAOS	43 (27.7%)	41 (29.9%)	0,681 ^c
Má qualidade do sono	116 (74.8%)	70 (51.1%)	<0,001^c

Dados expressos em Média \pm desvio padrão e frequência (%). ^b:Teste t de Student ^c:Teste Quiquadrado de Pearson ^d:Teste exato de Fisher. Abreviatura: WASO: Tempo acordado após o início do sono.

A presença de fadiga influenciou desfechos fetais. As pacientes com DMG e fadiga tiveram neonatos com menor perímetro cefálico, maior peso ao nascer, peso grande para a idade gestacional e icterícia. (Tabela 21).

Tabela 21 - Desfechos maternos e fetais da gestação, conforme a presença de fadiga

	Total	FADIGA		P
		FSS < 36	FSS \geq 36	
Ganho de peso na gestação	7,69 \pm 6.6 8 (-13 - 23)	7.37 \pm 6.1 7,9 (2 - 9,3)	7,95 \pm 6,9 8,5 (4 - 11)	0,44 ^b
Idade gestacional no parto em dias	266 \pm 14 270 (263 - 274)	267 \pm 14 272 (265 - 275)	266 \pm 14 269 (261 - 273)	0,56 ^b

Necessidade de tratamento farmacológico				
Sim	121(47.1%)	55(45.1%)	69(51.1%)	0,61
Não	136(52.9%)	67(54.9%)	66(48.9%)	
Tipo de parto				0,99 ^c
Normal	40 (15,4%)	13 (14%)	27 (16,2%)	
Cesárea	220 (84,6%)	80 (86%)	140 (83,8%)	
HAS peri-parto (hipertensão gestacional)				0,34 ^c
Sim	59 (24,5%)	16 (18,6%)	43 (27,7%)	
Não	182 (75,5%)	70 (81,4%)	112 (72,3%)	
Diagnóstico tolerância após o parto				0,65 ^c
TNG	86 (62,8%)	27 (55,1%)	59 (67%)	
ATG	35 (25,5%)	15 (30,6%)	20 (22,7%)	
DM	16 (11,7%)	7 (14,3%)	9 (10,2%)	
Pré-eclâmpsia				0,29 ^c
Sim	33 (14,2%)	91 (82,7%)	108(88,5%)	
Não	199 (85,8%)	19 (17,3%)	14 (11,5%)	
Desfechos fetais				
Perímetro Cefálico	34,7±1,9	34,9±2,1	34,5±1,8	0,01 ^b
Peso ao nascer	3284 ± 668	3198,8±701	3352,3 ± 635	0,01^b
APGAR 1minuto	8 ± 1	8 ± 1	8 ± 1	0,11 ^b
APGAR 5 minutos	9 ± 1	9 ± 1	9 ± 1	0,24 ^b
Peso pequeno para a idade gestacional				0,93 ^c
Sim	18 (7,5%)	6 (6,9%)	12 (7,9%)	
Não	221 (92,5%)	81 (93,1%)	140 (92,1%)	
Peso grande para idade gestacional				0,01^c
Sim	56 (23,2%)	20 (22,7%)	36 (23,5%)	
Não	185 (76,8%)	68 (77,3%)	117 (76,5%)	
Macrossomia				0,56 ^c
Sim	21 (8,6%)	8 (7%)	11 (9,1%)	0,27
Não	222 (91,4%)	76 (88,4%)	146 (93%)	
Prematuridade				
Sim	34(13.7%)	19(16,2%)	15(11,4%)	0.26
Não	215(86.3%)	98(83.8%)	117(88.6%)	
Icterícia				0,04^c
Sim	26 (11,7%)	8 (10,4%)	18 (12,4%)	
Não	196 (88,3%)	69 (89,6%)	127 (87,6%)	
UTI neonatal				0,99 ^c
Sim	20 (8,8%)	2 (2,5%)	18 (12,2%)	
Não	206 (91,2%)	77 (97,5%)	129 (87,8%)	
Desconforto respiratório				0,19 ^c
Sim	28 (12,5%)	11 (14,5%)	17 (11,5%)	

Não	196 (87,5%)	65 (85,5%)	131 (88,5%)
-----	-------------	------------	-------------

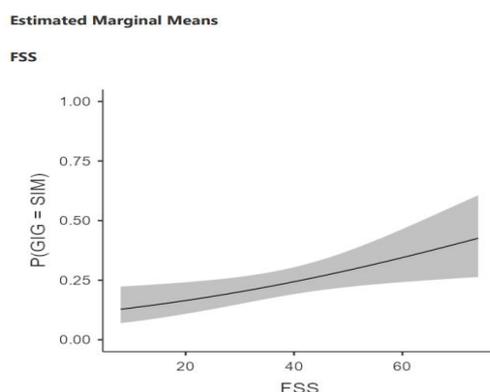
Abreviaturas: DM: Diabetes Melitus; ATG: Alteração na tolerância a glicose. Dados expressos em Média \pm Desvio Padrão (Mediana) e n (%). b: Teste t de Student; c: Teste Quiquadrado de Pearson. *p < 0.05 **p < 0.001.

O peso ao nascer de RN de mães com fadiga na gestação foi significativamente mais elevado, sendo observada também uma maior frequência de nascimentos com peso grande para a idade gestacional.

Figura 6 - Análise de regressão logística entre a fadiga e recém-natos grandes para a idade gestacional (GIG) em pacientes com DMG.

Predictor	Estimate	SE	Z	p	Odds ratio	95% Confidence Interval	
						Lower	Upper
Intercept	-2.1158	0.41387	-5.11	<.001	0.121	0.0536	0.271
FSS	0.0246	0.00975	2.52	0.012	1.025	1.0055	1.045

Note. Estimates represent the log odds of "GIG = SIM" vs. "GIG = NAO"



Fonte: ELABORADO PELA AUTORA.

4.6 Discussão

Este estudo, avaliando uma quantidade significativa de gestantes com DMG, examinou aspectos importantes do ritmo sono-vigília e outros aspectos comportamentais, como sintomas depressivos e fadiga. Demonstrou-se que pacientes com DMG apresentam um maior comprometimento do sono. Esses distúrbios do sono, assim como a presença de sintomas depressivos e a fadiga, comprometem desfechos da gestação.

A má qualidade do sono manifesta-se com frequência tanto no diabetes quanto na gestação em geral. Relatos anteriores demonstram ser o mau sono um fator de risco para o desenvolvimento de DMG (XU *et al.*, 2018b; ZHU *et al.*, 2020). A má qualidade do sono, observada nesta coorte, foi mais elevada que o habitualmente reportado em gestantes sem comorbidades demonstradas. Porém, de forma semelhante ao descrito na literatura, apresentou

piora com o aumento da idade gestacional (SEDOV *et al.*, 2018).

Apneia do sono é encontrada com frequência em pacientes com diabetes (MURAKI *et al.*, 2010), obesidade (MEURLING; SHEA; GARVEY, 2019) e hipertensão arterial (SOMERS *et al.*, 2008; O'BRIEN *et al.*, 2014). A gestação, por sua vez, é um importante fator de risco (HAWKINS *et al.*, 2021), e, portanto, é esperada a alta frequência de gestantes com risco aumentado para SAOS encontrada na população estudada (29,1%). Estudos avaliando gestantes com obesidade associada a outro fator de risco, incluindo-se HAS, DMG ou gemelaridade, mostraram uma prevalência de SAOS de até 47%, incluindo-se casos mais leves de desordens respiratórias do sono (FACCO *et al.*, 2014b).

No presente estudo, utilizamos um escore de predição de SAOS desenvolvido para gestações de risco, que inclui quatro variáveis associadas à SAOS (idade, IMC, roncos frequentes e hipertensão crônica) (FACCO *et al.*, 2012). Em nosso conhecimento, este é o primeiro relato de utilização deste escore para avaliar o risco de SAOS em um grupo de gestantes com DMG. Interessante observar que neste grupo, o escore identificou gestações de maior gravidade, incluindo-se idade mais avançada, maior paridade, IMC e pressão arterial mais alta, níveis glicêmicos mais elevados, e maior necessidade de tratamento farmacológico para tratar o diabetes. As complicações da gestação obviamente também foram mais frequentes neste grupo, com maior frequência de hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia.

No estudo atual, pacientes com maior risco de SAOS apresentaram maior necessidade de farmacoterapia, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia e neonatos com menor perímetro cefálico. Em concordância com estes resultados, desfechos gestacionais adversos relacionados à presença de apneia do sono foram previamente descritos na literatura em gestações sem diabetes (LOUIS *et al.*, 2012; SILVESTRI; ARICÒ, 2019; BOURJEILY *et al.*, 2017). Vale a pena ressaltar que o estudo através de registro polissonográfico é ideal para a avaliação dos transtornos respiratórios durante o sono.

O quadro de sonolência diurna, com frequência associa-se aos distúrbios respiratórios do sono. Porém, neste grupo de gestantes com DMG, não houve diferença no grau de sonolência diurna entre as pacientes com e sem alto risco de SAOS. Deve ser lembrado que, na gestação, a sonolência diurna é frequente, e associa-se à elevação da progesterona, hormônio essencial para a manutenção da prenhez.

Quanto ao tratamento, as pacientes tratadas com metformina apresentaram uma pontuação mais elevada no escore de risco de SAOS. Metformina é um medicamento antidiabético amplamente utilizado para tratar a resistência à insulina. Seu uso durante a gravidez é cada vez mais comum na prática diária (MOLL *et al.*, 2020), e tem sido mais

indicado em DMG associado à obesidade (LINDSAY; LOEKEN, 2017). O maior uso de metformina em gestantes com obesidade pode explicar a maior presença de SAOS em gestantes em uso de metformina. Mais estudos sobre a influência da metformina nos parâmetros do sono são necessários. O achado de que o tratamento com metformina associou-se a piores parâmetros actigráficos, incluindo-se maior tempo acordada após o início do sono (WASO) e pior eficiência do sono, reforça a necessidade de mais estudos sobre este assunto. Evidências anteriores sobre o uso de metformina e as alterações do sono são controversas: a metformina tem sido associada à melhora da qualidade do sono em pacientes com SAOS (KAJBAF *et al.*, 2014). Em outro estudo, porém, a metformina foi associada à insônia e a pesadelos (YANTO *et al.*, 2018). Em um estudo prévio realizado no CIDH, incluindo-se gestantes com DM pré-gestacional e DMG, observou-se que o tratamento com metformina também foi associado, de forma independente, com a pior qualidade do sono [$p=0,03$; $OR=2.36$; $IC:=1.05-5.2$] (FAÇANHA *et al.*, 2021). Estudos prévios sugerem que fármacos que atuam no metabolismo da insulina interferem nos níveis de glicose e lactato no cérebro e, como consequência, haveria repercussões no metabolismo e na função cerebral (XIA *et al.*, 2020). Especulamos que algumas pacientes com DMG em tratamento farmacológico poderiam estar expostas a níveis críticos de glicemia durante o sono. Um estudo prospectivo com foco na dosagem de metformina, tempo de administração ou níveis de glicose durante o sono pode ser esclarecedor.

Estima-se que 25 a 35% das mulheres apresentem algum sintoma depressivo durante a gestação (GELAYE *et al.*, 2016). O diagnóstico de depressão no segundo e terceiro trimestres é reportado em aproximadamente 12,8 % das gestantes (WOODY *et al.*, 2017). A depressão tem sido associada a um aumento do risco de DMG, assim como situações de estresse, ansiedade e sintomas depressivos se associam a níveis mais elevados de glicemia na gestação (HORSCH *et al.*, 2016)). As mudanças hormonais da gestação, associadas ao estresse relacionado ao diagnóstico, e adaptações necessárias para o tratamento adequado do DMG contribuem para o aumento de 43% no risco de sintomas depressivos relatados nestas pacientes (LEE *et al.*, 2020).

No presente estudo, a prevalência de sintomas depressivos em mulheres com DMG (29,1%) foi semelhante ao relatado em estudo prévio realizado no Brasil (31%) (DAMÉ *et al.*, 2017). Ademais, conforme descrito, em gestações não diabéticas, a presença de perturbações do sono (NACAR, 2019) e duração curta do sono (< 6 horas) associaram-se aos sintomas depressivos em DMG. As mulheres com sintomas depressivos também apresentaram insônia de maior gravidade, mau sono, sonolência diurna e fadiga. Os nossos resultados estão

em conformidade com dados descritos em gestantes de risco habitual (PEARLSTEIN, 2015; TSAI *et al.*, 2016).

Os sintomas depressivos também se associaram a pior controle metabólico e à prematuridade nas gestantes diabéticas avaliadas. A associação da depressão na gestação e prematuridade foi previamente descrita em um estudo de meta análise onde foram avaliadas 25.663 gestantes de risco habitual ([OR], 1.56; 95% CI, 1.25-1.94) (JARDE *et al.*, 2016). Até a presente data, não encontramos estudos que relatem desfechos da gestação associados à depressão no DMG. Em conformidade com dados previamente descritos na literatura, apesar do pior controle metabólico, não observamos aumento da necessidade de tratamento farmacológico em pacientes com sintomas depressivos (GILBERT *et al.*, 2021). Observamos, porém, um escore mais elevado do EPDS em pacientes tratados com metformina.

Um estado fisiológico de fadiga acontece normalmente após situações de desgaste físico, sinalizando a necessidade de repouso para a recuperação muscular. A fadiga patológica, porém, não melhora com o repouso, e tem sido associada a várias patologias inflamatórias (LOUATI; BERENBAUM, 2015). Um certo grau de fadiga tem sido considerado como sintoma característico de uma gestação normal, porém o ponto em que o estado de fadiga poderia significar uma situação de risco não está bem estabelecido. Outra dificuldade no estudo da fadiga é que seus sintomas muitas vezes se confundem com sintomas depressivos ou de sonolência diurna (BOL *et al.*, 2009). Neste estudo, o escore de fadiga relacionou-se diretamente aos sintomas depressivos e à sonolência diurna. Possíveis mecanismos envolvidos na fisiopatologia da fadiga estão também presentes na gestação, incluindo-se a anemia, com redução secundária da oxigenação tissular, distúrbios autonômicos, aumento de marcadores inflamatórios (IL-1, IL-6, IL-8 e TNF) e aumento do stress oxidativo (LOUATI; BERENBAUM, 2015). Poderíamos especular que uma exacerbação nestes mecanismos é subjacente ao comprometimento dos desfechos da gestação encontrados no presente estudo.

As pacientes identificadas pela escala de fadiga apresentaram importante comprometimento de aspectos subjetivos do sono, como também aspectos objetivos medidos por actigrafia (WASO e eficiência do sono). O peso ao nascer associou-se ao escore de fadiga, sendo observada também uma maior frequência de neonatos com peso grande para a idade gestacional. Este resultado é interessante, já que não observamos diferenças quanto a outros fatores reconhecidos por sua relevância no risco de crescimento fetal inadequado, como a maior gravidade da doença, observada por uma glicemia mais elevada no TOTG, maior HbA1c, necessidade de tratamento farmacológico ou IMC. Os dados de literatura que investigam a fadiga na gestação são escassos. Consideramos importante a realização de mais

estudos, incluindo parâmetros de inflamação, para determinar a influência da fadiga nos desfechos da gestação diabética.

4.7 Conclusões

Gestantes com DMG apresentam, com frequência, má qualidade do sono, insônia, sonolência diurna, alto risco de SAOS, alterações do humor e fadiga que se associam a diversos fatores de risco maternos e fetais. As pacientes com glicemias mais elevadas no TOTG apresentaram mais sintomas depressivos e maior risco de SAOS, e a necessidade de farmacoterapia é maior em gestantes com insônia moderada a grave e com alto risco de SAOS, sendo a necessidade de insulino terapia maior em pacientes com pior qualidade do sono. O tratamento com metformina foi associado a um maior tempo acordado após o início do sono (WASO), maior atividade durante o sono e pior eficiência do sono. Gestantes com má qualidade do sono têm neonatos com maior chance de internações em UTI. Gestantes com maior risco de SAOS têm pior qualidade do sono, sonolência diurna, além de maior risco de pré-eclâmpsia e neonatos com menor perímetro cefálico. Observou-se também que os distúrbios do sono foram associados a sintomas depressivos e à fadiga, sendo a presença de sintomas depressivos associada à prematuridade; e a fadiga, à icterícia neonatal e aos nascimentos grandes para a idade gestacional.

5 ESTUDO 03

Diabetes Mellitus Gestacional, Vespertinidade e Desfechos gestacionais adversos.

5.1 Hipótese:

Em mulheres com diabetes gestacional, o cronótipo pode influenciar desfechos do ciclo gravídico e/ou o comportamento da pressão arterial, glicemia, ganho de peso materno e fetal.

5.2 Objetivos

5.2.1 Objetivo Geral

Investigar a influência do cronótipo no desenvolvimento de complicações maternas e fetais durante a gestação em mulheres com Diabetes Mellitus Gestacional (DMG).

5.2.2 Objetivos específicos

Em um grupo de pacientes com DMG, estudar:

- Medidas objetivas e subjetivas do cronótipo;
- A influência do cronótipo na qualidade do sono, duração do sono e presença de insônia e Fadiga;
- A influência do ritmo circadiano na presença de sintomas depressivos;
- A influência dos distúrbios no ritmo circadiano no desenvolvimento de complicações da gestação como hipertensão, ganho excessivo de peso, pré-eclâmpsia e prematuridade;
- A influência do cronótipo nos desfechos fetais.

5.3. Materiais e métodos

5.3.1 População do estudo

A população do estudo consiste em uma amostra não probabilística, recrutada

consecutivamente ao longo de um período de 23 meses, de março de 2018 a fevereiro de 2020. Mulheres com gestações não gemelares, no segundo e terceiro trimestres de gestação, com idade cronológica acima de 20 anos e diagnosticadas com DMG a partir dos critérios da IADPSG foram convidadas a participar do estudo. Um termo de consentimento esclarecido assinado foi obtido de todas as participantes.

5.3.1.1 Critérios de elegibilidade

- Idade cronológica > 20 anos;
- Idade gestacional > 14 semanas;
- Diagnóstico de DMG feito no segundo ou terceiro trimestre da gestação;
- Excluído o diagnóstico de DM tipo 1 ou DM tipo 2 prévios à gestação.

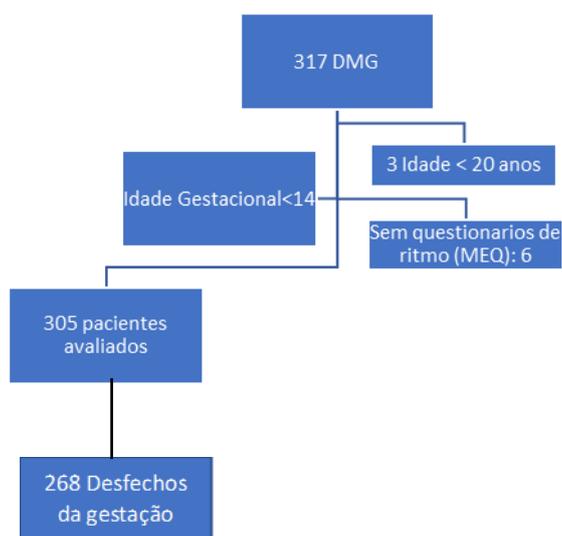
5.3.2 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo prospectivo, desenvolvido para avaliar as alterações clínicas e gestacionais e alterações do sono e do ritmo circadiano em uma população de mulheres com diagnóstico de DMG, atendidas de forma ambulatorial no Centro de Diabetes e Hipertensão do Estado do Ceará (CIDH-CE), centro de referência secundária, para pessoas com diabetes no sistema único de saúde – SUS. Essas pacientes fazem parte da coorte do estudo multicêntrico “PREVENÇÃO DO DIABETES EM MULHERES COM DIABETES GESTACIONAL PRÉVIO: ESTUDO MULTICÊNTRICO DE MUDANÇAS INTENSIVAS DE ESTILO DE VIDA: LINDA-BRASIL (*Lifestyle Intervention for Diabetes prevention After pregnancy*) – Estudo LINDA BRASIL (SCHMIDT *et al.*, 2016).

Usou-se a definição de DMG do IADPSG para definir a elegibilidade das pacientes: DMG é uma “intolerância à glicose em graus variáveis, diagnosticada durante a gestação, que reverte após o parto e que não pode ser claramente definido como doença pré-existente” (IADPSG).

Excluíram-se do estudo as pacientes com diagnóstico de diabetes pré-gestacional.

Figura 7: Fluxograma do Estudo 03



Fonte: Elaborado pela autora.

5.3.3 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada por meio de entrevistas presenciais, executadas por entrevistadores treinados. Dados sociodemográficos, clínicos e obstétricos foram obtidos usando um questionário estruturado. Informações sobre idade materna e gestacional, paridade e história prévia de distúrbios do sono ou de humor foram obtidas pela entrevista e posteriormente confirmadas pela revisão de prontuários. Informações referentes ao IMC e à pressão arterial foram verificadas. A média da pressão arterial medida em 3 consultas da rotina pré-natal foi considerada para a avaliação neste estudo.

Ainda, dados sobre desfechos maternos-fetais foram coletados durante a primeira visita pós-parto e confirmados por meio da revisão dos prontuários.

5.3.4 Instrumentos e medidas

O questionário *Horne-Östberg Morning-Evening Questionnaire* (MEQ) (ARENDR *et al.*, 2006) (ANEXO J) foi usado para estabelecer o cronótipo. Vespertinidade foi definida com escores ≤ 41 no MEQ. Dentre os dados demográficos e informações clínicas estavam idade gestacional, comorbidades, história prévia de sintomas depressivos e insônia. Questionários adicionais avaliaram a qualidade do sono (*Pittsburgh Sleep Questionnaire Index- PSQI*) (BUYSSSE *et al.*, 1989) (ANEXO E) sonolência diurna (*Epworth Sleepiness*

Scale-ESS) (JOHNS, 1991) (ANEXO F), insônia (*Insomnia Severity Index-ISI*) (ANEXO G) (MORIN *et al.*, 2011) fadiga (*Fatigue Severity Scale*) (ANEXO I) (KRUPP *et al.*, 1989) e depressão (*Edinburgh Postnatal Depression Scale*) (ANEXO H) (COX; HOLDEN; SAGOVSKY, 1987b). Baixo nível educacional foi definido como < 8 anos de estudo. A baixa renda familiar foi considerada em casos de < R\$ 2.500,00 por mês, e sedentarismo foi definido como < 150 minutos de atividade física por semana (MEANDER *et al.*, 2021).

Desfechos maternos adversos incluíram ganho de peso durante a gestação, idade gestacional, determinada pelo dia da última menstruação ou de acordo com a data estimada pela ultrassonografia, parto cesáreo, síndromes hipertensivas na gestação e pré-eclâmpsia (BURTON *et al.*, 2019), tratamento farmacológico para DMG e a tolerância à glicose no pós-parto. Adicionalmente, desfechos neonatais incluíram a medida do perímetro cefálico, peso ao nascer, escore de Apgar (5 e 10 min), pequeno para idade gestacional (PIG), que foi definido como peso ao nascer menor que o percentil 10% para sua idade gestacional e sexo, ou grande para idade gestacional (GIG), sendo definido como peso ao nascer maior que o percentil 90% para idade gestacional e sexo (VILLAR *et al.*, 2014), macrosomia (“Macrosomia”, 2020), necessidade de internamento em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal e prematuridade.

5.4 Análise Estatística

Os dados são apresentados usando média/desvio padrão ou frequência, quando apropriado. O teste exato de Fisher determinou a associação entre as variáveis categóricas. Teste t de *Student* comparou variáveis com normalidade e igualdade de variância. O teste de *Mann-Whitney U* foi usado para comparação entre grupos nos escores comportamentais. Fatores associados com vespertinidade foram analisados usando análise de regressão logística com variáveis independentes. Todas as variáveis foram inicialmente analisadas em modelos univariados.

A fim de controlar fatores confundidores, realizamos análise de regressão logística multivariada (*Enter method*) para todas as variáveis que mostraram associação significativa nos modelos univariados ($p > 0,2$). Software para Windows SPSS versão 17.5.1J (SPSS Inc., Tokyo) foi usado para a análise estatística acima. Um valor-p de menos que 0,05 foi considerado como indicador de uma diferença estatisticamente significativa.

5.5 Resultados

Este estudo envolveu 305 pacientes com DMG. As características clínicas e demográficas estão especificadas na Tabela 21. A preferência vespertina (MEQ < 41) foi encontrada em 21 pacientes (6,9%).

Em detalhes, os escores do MEQ revelaram que as preferências ou cronótipos das pacientes foram classificadas como tipo matutino (N = 151; 49,5%), tipo indiferente (N = 133; 43,6%) e tipo vespertino (N = 21; 6,9%). No presente estudo, pacientes do tipo vespertinas foram comparadas com tipos matutinos/indiferentes. Pacientes vespertinas eram mais jovens e com maior frequência encontravam-se em situação conjugal instável. O aborto apresentou-se mais frequente em pacientes matutinas/intermediárias mais velhas. A insônia antes da gestação foi mais comum em pacientes vespertinas (Tabela 22).

Quanto ao tratamento do diabetes, 25,2% das pacientes estavam em tratamento farmacológico para diabetes na entrevista inicial (metformina ou insulina) e, ao final da gestação, foi necessária terapia farmacológica para 46,8%. Não houve diferença significativa na necessidade de farmacoterapia para controle da glicemia no grupo vespertino (61,1%) dos demais pacientes (45,7%); $p = 0,23$ (Tabela 22).

Tabela 22 - Características das pacientes com Diabetes Mellitus Gestacional de acordo com os cronótipos (Matutinas/indiferentes *Horne-Ostberg* MEQ > 41 e vespertinas *Horne-Ostberg* MEQ ≤ 41)

N (%)	Total 305	MEQ > 41 284 (93,1%)	MEQ ≤ 41 21 (6,9%)	P
Aspectos Demográficos				
Idade (anos)	33,0 (5,6)	33,3 (5,6)	29,9 (6,1)	^(a) 0,007**
Baixa escolaridade (< 8 anos)	16,30%	16,70%	15,00%	^(b) 0,72
Trabalho remunerado	52,10%	53,50%	36%	^(b) 0,07
Baixa renda familiar (< U\$420,00/month)		2,70 (3,06)	1,91(1,2)	^(b) 0,19
Status marital estável	95,20%	96,50%	81%	^(b) 0,01*
Dados Clínicos e obstétricos				
Idade gestacional (semanas)	29,1 (5,6)	29,2 (5,7)	28,4 (5,3)	^(a) 0,53
Paridade (N)	0,99 (0,98)	0,99 (0,99)	1,0 (1,0)	^(a) 0,97
Abortos (N)	0,50 (1,0)	0,53 (1,0)	0,16 (0,37)	^(a) 0,01*
IMC Pré-gestacional	29,6 (5,5)	29,5 (5,5)	30,6 (6,4)	^(a) 0,37
IMC	32,2 (5,0)	32,1 (4,9)	32,8 (6,5)	^(a) 0,52
Pressão Diastólica média	73,0 (9,1)	72,7 (9,0)	75,5 (9,1)	^(a) 0,18

Pressão Sistólica média	115,2 (12,2)	115,0 (12,4)	116,6 (10,5)	^(a) 0,58
HbA1c	5,4 (0,5)	5,4 (0,5)	5,5 (0,4)	^(a) 0,64
Glicemia de jejum	98,7 (14,8)	98,6 (14,9)	100,0 (14,8)	^(a) 0,53
Comorbidades e Comportamentos de risco				
Sedentarismo (< 150min/semana)	55,10%	54,30%	66,70%	^(b) 0,36
Obesidade	47,40%	46,40%	57,10%	^(b) 0,20
Hipertensão Arterial	20,70%	20,20%	23,80%	^(b) 0,77
Dislipidemia	7,80%	8,20%	4,20%	^(b) 1,00
História previa de depressão/ansiedade	14,00%	13,30%	23,80%	^(b) 0,19
Insônia antes da gestação	20,80%	18,30%	52,40%	^(b) 0,001*

Dados expressos em média (Range) ou frequência (%); Abreviações: PSQI = *Pittsburgh Sleep Quality Index*; ISI = *Insomnia Severity Index* EDPS = *Edinburgh Postpartum Depression Scale*. Teste t de Student (a) ou Teste Exato de Fisher (b) *p < 0,05 **p < 0,01.

Adicionalmente, pacientes com DMG com preferência vespertina apresentaram pior qualidade de sono (PSQI), maior severidade de insônia (ISI) e fadiga, além de mais sintomas depressivos (EPDS) (Tabela 23).

Tabela 23 - Escalas comportamentais em mulheres com Diabetes Mellitus Gestacional, de acordo com o cronótipo (Matutinas/indiferentes Horne-Ostberg MEQ > 41 e vespertinas Horne-Ostberg MEQ ≤ 41)

Escalas	Total	MEQ>41	MEQ≤41	p
PSQI	7,4±3,6 1-17	7,2±3,6 1-17	9,5±4,1 1-17	0,01*
ISI	8,5±5,7 0-26	8,2±5,6 0-26	13,3±5,4 5-25	<0,005**
EDPS	8,2±5,9 0-29	7,9±5,6 0-24	12,3±7,7 1-29	0,009**
FSS	36,0±15,9 9-74	35,1±15,8 9-74	48,1±12,8 20-63	<0,005**

Dados expressos como média (DP); Abreviações: PSQI= *Pittsburgh Sleep Quality Index*; ISI= *Insomnia Severity Index* EDPS= *Edinburgh Postpartum Depression Scale*; Mann-Whitney test *p < 0,05 **p < 0,001

Em relação a desfechos maternos e fetais, uma análise de regressão logística binária mostrou que o cronótipo vespertino associou-se com pré-eclâmpsia [p = 0,01; OR = 3.68; CI1.26-10.2] e com maior necessidade de internamento em UTI neonatal [p = 0,02; OR = 4.34; CI1.24-15.1]. Uma tendência para parto prematuro foi observada em pacientes com DMG com cronótipo vespertino [p = 0,07; OR=2.73; CI 0.90-8.22] (Tabela 24).

Tabela 24 - Desfechos da gestação em mulheres com Diabetes Mellitus Gestacional de acordo com o cronótipo: Matutinas/indiferentes (Horne-Ostberg MEQ > 41 vs vespertinas (Horne-Ostberg MEQ ≤ 41)

Desfechos maternos	TOTAL	GDM		P
		MEQ>41	MEQ≤41	
Ganho de peso na gestação	7,68±6,6	7,65±6,6	7,77±7,2	(^a) 0,94
Idade gestacional no parto (semanas)	38,0 (13,9)	37,9 (2,0)	38,0 (1,6)	^a 0,98
Parto Cesareana	84,5%	84%	88%	(^b) 0,74
Hipertensão gestacional	24,8%	24,3%	33,3%	(^b) 0,53
Pré-Eclâmpsia	14,6%	13,0%	35,3%	(^b) 0,02*
Tratamento farmacológico para DM	46,8%	45,7%	61,1%	(^b) 0,25
Intolerância à glicose pós-parto	35,7%	34,4%	57,1%	(^b) 0,25
Desfechos Fetais				
Circunferência da cabeça	34,6 (1,9)	34,5 (1,9)	35,1 (1,1)	(^a) 0,35
Peso ao nascer (g)	3279,4 (669,6)	3271,8 (681,8)	3384,2 (453,8)	(^a) 0,49
Pontuação APGAR (5')	8,2 (1,1)	8,2 (1,2)	8,31 (0,4)	(^a) 0,93
Pontuação APGAR (10')	9,0 (0,7)	8,98 (0,7)	9,08 (0,2)	(^a) 0,68
PIG	7,8%	7,8%	6,7%	(^b) 1,0
GIG	23,1%	21,9%	40,0%	(^b) 0,21
Macrosomia	8,6%	7,7%	12,5%	(^b) 0,63
UTI Neonatal	9,3%	7,8%	26,7%	(^b) 0,03*
Prematuridade	13,6%	12,4%	27,8%	(^b) 0,07

Dados expressos como média (DP) e frequência (%); Abreviações: PIG: pequeno para a idade gestacional; GIG: Grande para a idade gestacional. Teste t de Student (^a) ou Teste Exato de Fisher (^b) *p < 0,05.

Uma análise de regressão logística confirmou que escores mais baixos no MEQ associaram-se com pré-eclâmpsia [p = 0,002; OR = 0.94; CI 0.90-0.97] (Figura 9), e tal associação manteve-se após o controle para a hipertensão arterial, qualidade do sono, fadiga e sintomas depressivos [p = 0,02; OR = 4.13; CI 1.23-8.22] (Tabela 24).

Icterícia foi relatada por 11,9%; dificuldade respiratória, por 12,7%; e hipoglicemia neonatal, por 14% nesta coorte. Os dados completos sobre o momento e a intensidade desses eventos não estavam acessíveis para o estudo. Aborto ou morte fetal foi observada em cinco participantes (1,9%) do estudo, e não havia diferenças entre os grupos.

Tabela 25 - Análise de regressão logística de fatores que influenciam a pré-eclâmpsia antes e após o controle por outras variáveis ($p < 0,2$)

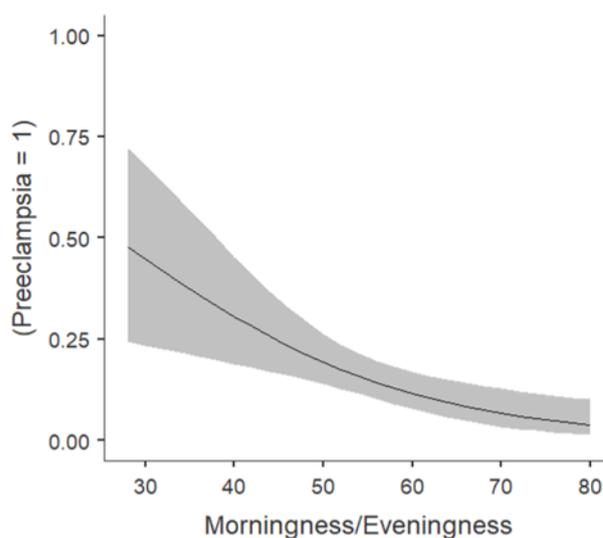
Variáveis	Pré-eclâmpsia	P
Hipertensão arterial	8,5 [3,87-18,6]	<0,005*
MEQ	0,94 [,90-,97]	0,002*
PSQI	0,91 [,81-1,02]	0,11
EDPS	0,94 [,88-1,01]	0,1
FSS	0,98 [,95-1,00]	0,11

Controlado para hipertensão arterial, PSQI, EDPS, e FSS

MEQ	0,90 [,86-,95]	<0,005**
Hipertensão arterial	11,4 [4,13-31,7]	<0,005**
PSQI	0,92 [,79-1,06]	0,27
EDPS	0,91 [,83-1,00]	0,05
FSS	0,97 [,94-1,01]	0,16

Abreviações: PSQI = *Pittsburgh Sleep Quality Index*; EDPS = *Edinburgh Postnatal Depression Scale*; MEQ = *Morningness Eveningness Questionnaire*; FSS = *Fatigue Severity Scale* ** $p < 0,005$.

Figura 8 – Escores mais baixos no questionário de matutuidade e vespertinidade (MEQ) associam-se com pré-eclâmpsia em pacientes com DMG.



5.6 Discussão

O presente estudo é o primeiro a avaliar o cronótipo em um grupo significativo de mulheres com DMG de que temos conhecimento. Os dados coletados demonstram que as pacientes vespertinas tiveram pior qualidade do sono, maior severidade de insônia, sintomas

depressivos e fadiga. Importante destacar, ainda, a associação da vespertinidade com o desenvolvimento de pré-eclâmpsia e maior necessidade de internação em UTI neonatal em filhos de mães com DMG.

Ademais, as informações do estudo confirmam que distúrbios do sono são comuns em DMG, e o cronótipo vespertino, uma característica inerente cogovernada pelo sistema de controle temporizador circadiano, apresenta uma associação desfavorável com desfechos gestacionais maternos e perinatais.

A vespertinidade foi encontrada em 6,9% dos pacientes, uma parcela menor da população geral do estudo. Em estudos populacionais, a vespertinidade é observada aproximadamente em um quinto a um terço dos brasileiros e é naturalmente mais evidente em indivíduos jovens (VON SCHANTZ *et al.*, 2015). Estudos prévios têm demonstrado que a gestação induz a um cronótipo mais matutino, tanto em ratos como em mulheres (MARTIN-FAIREY *et al.*, 2019), e essa característica pode explicar parcialmente a baixa prevalência de cronótipos vespertinos encontrados nas gestantes avaliadas. Ainda, um estudo realizado na Finlândia, avaliando o cronótipo de 1653 gestantes saudáveis utilizando uma versão simplificada do questionário de matutividade-vespertinidade, relatou a presença de vespertinidade em aproximadamente 13% das pacientes. Uma baixa prevalência de vespertinidade também tem sido observada em outros estudos populacionais. Em outro estudo, com dados do “*Korean Genome and Epidemiology Study*”, onde foram avaliados 1620 adultos, observou-se o cronótipo vespertino em 5,9% dos participantes, e o desenvolvimento de síndrome metabólica foi significativamente mais elevado em mulheres vespertinas (YU *et al.*, 2015).

Este estudo foi conduzido na região Nordeste do Brasil, uma região com variação clinal específica, onde a exposição a luz solar é intensa e regular durante todo o ano, a qual é considerada um importante regulador que integra o ritmo circadiano. Especula-se que estas características possam influenciar na baixa frequência de vespertinidade no grupo. Além disso, diversos reguladores interagem visando à sincronização do ritmo circadiano, e fatores como luz artificial, interação social, exercício físico e padrões alimentares são, também, implicados como importantes temporizadores (LEOCADIO-MIGUEL *et al.*, 2017). De forma interessante, uma quantidade pequena de indivíduos vespertinos foi, igualmente, observada em regiões com características genéticas e influências geográficas diferentes (YU *et al.*, 2015; RÄIHÄ *et al.*, 2021).

O cronótipo vespertino, independentemente da presença de diabetes ou de outras comorbidades, tem sido associado com um maior risco de desenvolvimento de distúrbios do

sono e sintomas de alteração de humor (MELO *et al.*, 2020). Em um estudo prévio, em gestantes não diabéticas, a vespertinidade não foi associada a desfechos adversos ou DMG (PUNJALA-PATEL *et al.*, 2020). De forma controversa, outro estudo com gestantes de risco habitual, no qual foram avaliadas de forma retrospectiva 313 gestantes, observou-se que escores baixos no MEQ estavam associados com prematuridade e pré-eclâmpsia (TAKMAZ *et al.*, 2020). Além disso, o cronótipo vespertino tem sido também relacionado a distúrbios no sono e a hábitos de vida pouco saudáveis durante a gravidez (MERIKANTO *et al.*, 2017).

Um achado importante na presente análise foi que em pacientes com DMG, o cronótipo vespertino também foi associado ao antecedente de insônia pré-gestacional e a uma situação conjugal mais instável. Dessa forma, não podemos excluir a hipótese de que a vespertinidade fosse uma característica circadiana presente previamente à gestação.

Os distúrbios hipertensivos são complicadores frequentes da gravidez, e sua associação com o diabetes e os distúrbios do sono tem sido bem estabelecida. Sabe-se que existe uma conexão entre distúrbios do sono, disfunções do ritmo circadiano, resistência à insulina e hipertensão arterial. Nesse contexto, um estudo robusto mostrou que a hipertensão arterial estaria relacionada a extremos de duração do sono (MERIKANTO *et al.*, 2013). Curiosamente, no presente estudo, a presença de hipertensão arterial e o escore no MEQ foram as únicas medidas independentes associadas com pré-eclâmpsia.

As inter-relações entre síndromes hipertensivas durante a gravidez e distúrbios do ritmo circadiano têm despertado muito interesse na comunidade científica. A pressão arterial varia ao longo das 24 horas, seguindo um perfil característico de ritmo circadiano. Indivíduos saudáveis apresentam uma redução de 10-20% na PA durante a noite (DOUMA; GUMZ, 2018).

A perda deste padrão rítmico tem se mostrado um evento patológico inicial, e responsável por complicações cardiovasculares, tanto dentro como fora da gravidez (SOYDINC *et al.*, 2013; HAYASE; SHIMADA; SEKI, 2014). Desta forma, a hipótese de que o desalinhamento do ritmo circadiano seria um potencial fator de risco para pré-eclâmpsia é intrigante e oferece um novo campo de pesquisa e de abordagem para essa condição relacionada a desfechos adversos na gestação. Estudos anteriores sugerem uma associação frequente entre distúrbios do ritmo circadiano e pré-eclâmpsia em gestantes que trabalham por turnos (DITISHEIM *et al.*, 2013). Este é o primeiro estudo a relatar uma associação entre pré-eclâmpsia e o cronótipo vespertino em gestantes com DMG.

Ademais, sintomas depressivos são comuns na gestação e uma preocupação relevante em pacientes com DMG, tendo em vista que a depressão tem sido relacionada à

negligência no autocuidado e pior controle metabólico (DAMÉ *et al.*, 2017). Ainda, distúrbios do sono são fortemente associados a efeitos indesejáveis no metabolismo da glicose e como fator de risco para o desenvolvimento de complicações na gestação, incluindo-se o DMG (GOOLEY; MOHAPATRA; TWAN, 2018). Nosso estudo confirma a presença de uma relação entre vespertinidade e desordens de humor, semelhantemente a relatos prévios de pesquisas em outras patologias (BAILEY; UDOH; YOUNG, 2014). De forma importante, o cronótipo influencia a secreção neuroendócrina, nível de alerta, cognição, alimentação, função renal, ovariana e pulmonar, sendo muitas dessas funções conectadas com o controle glicêmico e outras disfunções metabólicas (AGUILAR-GALARZA *et al.*, 2020). No presente estudo, sintomas depressivos não foram associados com síndromes hipertensivas na gestação ou maior risco de necessidade de internação UTI neonatal.

5.7 Conclusão

O presente estudo demonstra que o cronótipo vespertino associa-se com pré-eclâmpsia e maior necessidade de internamento em UTI neonatal em pacientes com DMG. Além disso, a vespertinidade relacionou-se à má qualidade do sono, à maior severidade de insônia, a sintomas depressivos e à fadiga em DMG. A determinação do cronótipo pode ser feita de forma simples e acessível, através da aplicação de um questionário durante a rotina do atendimento pré-natal.

O diagnóstico de vespertinidade em pacientes com DMG poderia auxiliar na identificação precoce de gestantes com maior risco de desfechos gestacionais adversos. Hábitos de vida saudáveis, incluindo-se a exposição matinal à luz solar, exercício físico e uma redução na exposição à luz azul de telas no período da noite, são medidas recomendadas para pacientes vespertinas com DMG.

6 Estudo 04

Alterações do sono e o controle glicêmico em pacientes com DMG: um estudo comportamental e actigráfico.

6.1 Hipótese

Perturbações no ciclo fisiológico do sono, como a má qualidade do sono, sono curto e a fragmentação do sono, podem influenciar o controle glicêmico em mulheres com DMG.

6.2 Objetivos

6.2.1 Objetivo Geral

Investigar a influência do sono no controle glicêmico durante o tratamento de rotina em mulheres com diabetes gestacional, atendidas em um centro de referência secundária do SUS.

6.2.2 Objetivos específicos

Em mulheres com DMG:

- Descrever a qualidade do sono por meio de medidas objetivas e subjetivas;
- Analisar a relação entre a duração subjetiva do sono e os valores de glicemia capilar diários;
 - Investigar associações entre a duração, fragmentação, eficiência e o ponto médio do sono, assim como medidas de sono e atividade diurnas avaliadas por actigrafia e os valores de glicemia capilar;
 - Estudar a relação entre parâmetros objetivos de qualidade do sono e Hemoglobina glicada.

6.3 Materiais e métodos

6.3.1 Desenho do estudo

Trata-se de estudo transversal, no qual foi avaliada a influência do sono no controle glicêmico em uma amostra de mulheres com diagnóstico de DMG, atendidas em ambulatório especializado em um centro de referência secundária para o atendimento de

Diabetes na gravidez do Sistema Único de Saúde – SUS, o Centro Integrado de diabetes e Hipertensão do estado do Ceará.

As pacientes foram recrutadas durante a consulta de rotina do pré-natal, após serem devidamente esclarecidas sobre o estudo e assinarem um termo de consentimento livre e esclarecido. Os dados foram colhidos através de um questionário estruturado. Para o estudo da qualidade do sono, foi aplicado o questionário de *Pittsburgh Sleep Quality Index*, PSQI (BUYSSE *et al.*, 1989). A presença de insônia foi avaliada pela escala *Insônia Severity Index* – ISI; SAGOVSKY, 1987). A escala de sonolência de Epworth (*Epworth Sleepiness Scale* - ESS) foi utilizada para avaliar o grau de sonolência diurna, e o risco de apneia obstrutiva do sono foi avaliado através do escore de risco de Facco *et al.*

Após a entrevista, foi entregue a todas as pacientes um diário do sono para ser preenchido por sete a quatorze dias. Um grupo de pacientes foi orientado a realizar um estudo objetivo do sono através do uso de um actígrafo de pulso por sete dias. O controle metabólico foi avaliado através de medidas de glicemia capilar por glicômetro, realizadas diariamente na rotina do tratamento do Diabetes, em jejum e uma hora após as principais refeições.

Dados laboratoriais incluindo-se a hemoglobina glicosilada e o teste de tolerância à glicose oral foram coletados do prontuário da paciente.

6.3.2 População do estudo

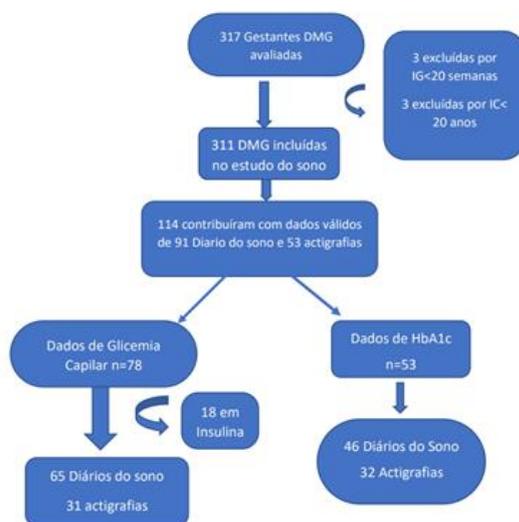
6.3.2.1 Critérios de elegibilidade

Foram convidadas a participar do estudo gestantes com DMG acompanhadas no Centro integrado de diabetes e hipertensão do Ceará - CIDH- CE, com idade entre 20 a 45 anos, que aceitaram preencher um diário do sono por 5 a 14 dias e/ou concordaram em participar do estudo objetivo do sono através do uso de um actígrafo de pulso por 5 a 10 dias.

6.3.2.2 Critérios de exclusão

- Diagnóstico de diabetes pré-gestacional, incluindo-se Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) ou Diabetes Mellitus tipo 2, diabetes diagnosticado no primeiro trimestre da gestação;
- Pacientes com impedimento ou que não desejaram fazer pelo menos uma das medidas do sono, como a actigrafia ou o diário do sono;
- Pacientes em tratamento farmacológico com insulino terapia foram excluídas da avaliação no estudo de associação entre o sono e perfil glicêmico diário.

Figura 9 - Fluxograma do Estudo 04:



6.3.3 Instrumentos e medidas

6.3.3.1 O controle glicêmico

O grau de controle metabólico durante a gestação foi avaliado por dados de glicemia capilar de jejum e uma hora pós-prandiais diárias realizados no tratamento de rotina destas pacientes. A distribuição dos glicômetros e dos insumos é feita gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde para pacientes com diabetes na gestação. O mapa glicêmico é solicitado durante a rotina de tratamento do DMG, em que elas recebem um monitor de glicemia capilar e tiras reagentes e são orientadas a medirem diariamente a glicemia capilar em jejum, uma hora após o café da manhã, o almoço e o jantar. Os resultados de glicemias são conferidos na memória do aparelho pela equipe de saúde (Anexo M). Com esses dados, observa-se a adequação do tratamento. Para fins de análise, as glicemias foram agrupadas pelo tempo da coleta, e analisadas como média de glicemia para pacientes que forneceram pelo menos 3 medidas no mesmo período, em dias distintos.

6.3.3.2 Medidas subjetivas do sono

6.3.3.2.1 Questionário de qualidade do sono

A avaliação da qualidade do sono foi investigada por meio da aplicação do questionário PSQI - *Pittsburgh Sleep Quality Index*, cujo escore global varia de 0 a 21, de

forma que quanto mais alta a pontuação, pior será a qualidade do sono. Considera-se má qualidade do sono uma pontuação acima de 5 (BUYSSE *et al.*, 1989). Esse questionário foi previamente validado para uso no Brasil (BERTOLAZI, 2008) (Anexo M).

6.3.3.2.2 Diário do sono

As pacientes foram orientadas a preencher um diário do sono por um período de sete a quatorze dias, com informações sobre o horário de dormir, horário do despertar, quantas vezes acorda à noite (Anexo 4). Parâmetros como: o tempo total de sono (TTS), tempo acordado durante a noite, após o início do sono, número de despertares noturnos (fragmentação do sono), e cochilos durante o dia foram avaliados.

6.3.3.3 Medida objetiva do sono

6.3.3.3.1 Actigrafia

Medidas objetivas do sono foram realizadas através do uso de monitor de atividade – actígrafo (*Motionlogger, Ambulatory Monitoring Inc.*, Ardsley, NY, USA) no punho não dominante durante 5-7 consecutivos períodos de 24 horas. Os dados de atividade foram usados para calcular, através do *software Action W-2 software; Ambulatory Monitoring*, os seguintes parâmetros: início do período de sono, TTS (duração do sono menos a soma da duração de todos os despertares); tempo acordado após o início do sono- WASO (tempo total acordado após o início do período de sono) e eficiência do sono (TTS/ duração do sono x 100). Foram avaliados também o grau de atividade diurna e o percentual de sono durante o dia. Estas medidas têm correlação com o grau de atividade diurna e sedentarismo.

Em pacientes que também utilizaram um diário do sono, o tempo no leito e o tempo acordado descrito no diário do sono pelos sujeitos serão utilizados como guia para análise dos dados registrados pelo actígrafo. Esses aparelhos foram cedidos para o estudo pelo laboratório do sono do departamento de pós-graduação da Universidade Federal do Ceará – UFC.

6.4 Análise Estatística

Estatísticas descritivas foram utilizadas para caracterizar a população do estudo, descritos em média, desvio padrão e variação. As relações entre as exposições ao sono e os resultados de glicose foram avaliadas por meio de testes Qui-quadrado para avaliar as associações entre variáveis de sono e características basais categóricas. O teste de Kruskal-

Wallis foi usado para comparar a distribuição de variáveis de sono. O Coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para avaliar associações entre variáveis lineares de sono e variáveis de interesse. Em um subgrupo de pacientes sem tratamento farmacológico, variáveis actigráficas do sono (Ponto médio do sono, tempo de sono, WASO, eficiência do sono) foram reavaliadas quanto a sua influência na glicemia capilar. Foi utilizando um modelo de análise linear misto (justificado e não justificado), para fornecer a estrutura de covariância adequada para contabilizar medições repetidas nos mesmos pacientes. Quatro resultados de glicemias capilares foram avaliados (jejum e 1-hora pós-café, almoço e jantar) em cada análise. Todos os modelos foram calculados primeiro sem covariáveis para estimar os efeitos não ajustados de cada exposição ao sono nos resultados da glicose; a seguir, potenciais fatores de confusão da relação sono-glicose (idade materna, IMC pré-gestacional e idade gestacional na entrevista) foram introduzidos.

6.5 Resultados

Neste estudo, foram avaliados dados de 114 gestantes com DMG, com média de idade de 34.1, e idade gestacional entre 16 a 38 semanas de gestação (média = 28.1 ± 5.6). A descrição da população estudada encontra-se na tabela 26. Dados para avaliação do sono através de diário do sono foram fornecidos por 90 (78,9%) mulheres, e através de estudo actigráfico em 53 (46,5%).

Tabela 26 - Aspectos clínicos, demográficos e comorbidades das pacientes com DMG avaliadas no estudo.

Número de Pacientes: 114	Média (DP)	Varição
Aspectos demográficos		
Idade (anos)	34.1 ± 5.6	21-46
Baixa escolaridade (%)	15 (13,2%)	-
Situação conjugal estável (%)	65 (91.5%)	15 (83.3%)
Trabalho remunerado (%)	62 (54.4%)	-
Renda Familiar (em número de Salário-mínimo)		
Até 1 salário	17 (29.8%)	1 (14.3%)
Entre 1 e 3	23 (40.4%)	23 (28.6%)
Acima de 3	17 (29.8%)	4 (57.1%)
IMC pré-gestacional (kg/m ²)	29.8 ± 5.52	21- 44.9
IMC na entrevista (kg/m ²)	32.2 ± 5.0	23 – 47.4
Idade gestacional na entrevista (semanas)	28.1 ± 5.6	16 - 38
Paridade		
Nulíparas n (%)	23 (32.4%)	27 (37.2%)
1 parto n (%)	26 (36.6%)	26 (35.6%)
2 ou mais n (%)	12 (16.9%)	20 (27.4%)

Glicemia de jejum no TOTG (mg/dl)	97.4 ± 13.6	70 - 137
Glicemia capilar média em jejum (mg/dl)	82.5 ± 11.6	60.9 - 127
Glicemia capilar média 1h após desjejum (mg/dl)	117.4 ± 21	80.6 - 226
Glicemia capilar média 1h após almoço (mg/dl)	111.9 ± 12.4	80.5 - 148
Glicemia capilar média 1h após jantar (mg/dl)	107.0 ± 14.7	69.4 - 145
Hemoglobina glicada (%)	5.27 ± 0.5	4.30 - 6.80
Comorbidades		
HAS n (%)	25 (21.9%)	-
Sedentarismo n (%)	92 (80.7%)	-

A má qualidade do sono foi observada em 66% das pacientes, 42% referiram sonolência diurna. Sintoma de insônia entre moderada a grave ocorreu em 21,1%, e 32,5% foram classificadas como alto risco de apneia respiratória do sono (Tabela 27). O tempo de sono noturno relatado no diário do sono correlacionou-se com a duração média do sono referida no questionário PSQI (373,7 versus 385 minutos, respectivamente; $p = 0,038$). O tempo médio de sono noturno foi menor no registro por actigrafia.

Tabela 27 - Características do sono e escalas de avaliação subjetiva do sono

Variáveis de sono		
Horas de sono Diário do sono (min) /DP	373.7 ± 90.4	(186 - 587)
Tempo no leito Actigrafia (min)/DP	402.0 ± 82	(192 - 556)
Horas de sono Actigrafia (min)/DP	335,2±90.8	(148.2 - 510)
Ponto médio do sono (horas)	4.1+4.3	(0.49 - 21.3)
WASO (min)	55,5 ± 5,4	(16.7- 120.7)
Eficiência do sono (%)	85,7 ± 7,6	(61.34- 96.41)
Percentual de sono diurno (%)	6,39±5,1	(0.2 - 23.2)
Horas de sono habituais por noite/minutos	385 ± 103	(180 - 600)
Tempo de sono ≤ 6 horas	59 (51.8%)	-
Tempo de sono ≥ 9 h sono	13(11.4%)	-
Escore de PSQI	7.85±3.8	(2 a 16)
Epworth	9.08	(1 - 22)

Escore insônia/ISI	9.28	(0 - 26)
Prevalência distúrbios do sono		
Sonolência Diurna	48 (42 %)	-
Insônia moderada a grave	24(21.1%)	-
Má qualidade do Sono	76 (66.7%)	-
Risco de SAOS		
baixo risco	76 (66.7 %)	-
alto risco	37 (32.5%)	-

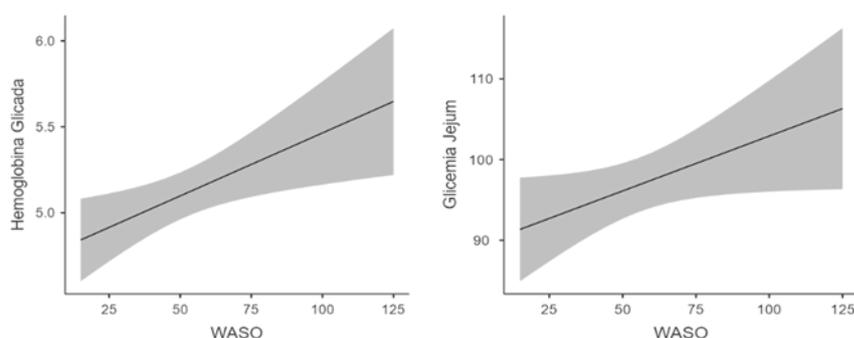
6.5.1 A Análise do controle glicêmico através da medida da hemoglobina glicada (HbA1c)

Neste estudo, foram avaliados dados de HbA1c de 53 gestantes com DMG. A média de HbA1c foi de 5.27 ± 0.5 , com variação de 4.30 – 6.80. (Tabela 28).

Reforçando este conceito, uma análise de regressão linear foi realizada e observou-se que os níveis de HbA1c foram associados ao tempo acordado após o início do sono (WASO) ($F=3.2$; $P=0,03$).

Observou-se uma correlação direta entre a HbA1c e o tempo acordado após o início do sono (WASO, $R = 0.44$; $p = 0,01$; Figura 10) e maior atividade durante o sono ($r = 0.396$; $p = 0,04$). Em pacientes com HbA1c mais elevada, registrou-se uma tendência para uma pior eficiência do sono. ($R = -0.341$; $p = 0,057$).

Figura 10: O tempo acordado após o sono (WASO) correlaciona-se com a HbA1c e glicemia de jejum no diagnóstico.



O tempo de sono diurno relatado no diário do sono apresentou correlação direta com os níveis de HbA1c (ρ de spearman = 0.32; $p = 0,04$).

O tempo total de sono medido no diário do sono, a duração média habitual do sono nos últimos 30 dias referidas pela paciente no PSQI, e as medidas de tempo total de sono ou duração do sono em minutos registrados no estudo actigráfico não demonstraram

associação com a HbA1c neste grupo de mulheres com DMG avaliadas.

6.5.2 A análise de parâmetros actigráficos e a glicemia capilar

Dados de glicemias capilares foram colhidos de 87 gestantes com DMG. As médias obtidas foram proveniente do registro mínimo de 3 dias de glicemias registradas para cada horário. Dados de glicemias de 12 pacientes foram excluídos da análise, por registrarem menos de 3 dias. Cinco pacientes não apresentaram dados para todas as medidas durante o período de avaliação (jejum, pós-café, pós-almoço e pós-jantar). Foram avaliados dados de 75 pacientes, conforme a descrição na Tabela 28.

Tabela 28 - Descrição dos valores de Glicemias capilares avaliados no estudo

	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
Glicemia capilar média em JEJUM (mg/dl)	75	60,9	114,4	81,65	10,54
Glicemia capilar média 1 h pós desjejum(mg/dl)	72	80,6	157,8	117,22	17,09
Glicemia capilar média 1 h pós almoço(mg/dl)	73	80,58	137,71	111,47	11,78
Glicemia capilar média 1 h pós Jantar(mg/dl)	71	69,4	141,3	106,63	14,11
Total de pacientes com dados completos	69				

Os níveis médios de glicemias em jejum, assim como as glicemias pós-prandiais medidas 1 hora após café, almoço e jantar não se correlacionaram com as medidas do tempo médio de sono por noite referido no PSQI (n = 114 pacientes), tempo total de sono reportado no diário do sono (n = 90 pacientes) ou o tempo de sono medido por actigrafia (n = 53 pacientes). Os pacientes que relataram maior tempo de sono diurno avaliado pelo diário do sono apresentaram uma tendência para níveis mais elevados de glicemia após o jantar (p = 0,05).

A avaliação por actigrafia demonstrou uma correlação entre o percentual de sono diurno e a média de glicemia de jejum (rhô de Spearman: 0.451; p = 0,012), e uma tendência

a pior média glicêmica após o café da manhã (rhô de Spearman: 0.333; p = 0,068). Dessa forma, ambas as medidas de sono diurno obtidas por actigrafia e diário do sono demonstraram associações com os resultados da glicemia capilar.

Considerando-se que o tratamento com insulino terapia apresenta-se como um importante fator influenciador da glicemia, foi realizada uma sub-análise das pacientes em terapia não farmacológica. De forma semelhante, as associações entre as variáveis actigráficas, que descrevem o sono noturno (exposições) e os resultados de glicemia capilar, utilizando um modelo de análise linear misto (justificado e não justificado), não revelaram correlações entre as medidas do sono e as medidas de glicemias capilares. O modelo incluiu potenciais confundidores que poderiam interferir nas relações entre os parâmetros de sono e a glicemia, como a idade cronológica, a idade gestacional, o IMC na entrevista e o IMC pré-gestacional. A tabela 29 apresenta os resultados de 31 gestantes com DMG, sem uso de insulina, avaliadas por actigrafia e automonitoramento da glicemia capilar.

Tabela 29 - Análise entre parâmetros de sono noturno obtidos por actigrafia e a glicemia capilar em pacientes com DMG sem uso de insulina.

Glicemia	Exposição	Não ajustada			Ajustada		
		Beta	95% Intervalo	Valor-P	Beta	95% Intervalo	Valor-P
Jejum	Ponto médio do sono	-0,449	-1,084 a 0,187	0,142	-0,465	-1,320 a 0,390	0,221
Café	Ponto médio do sono	-1,181	-4,386 a 2,023	0,420	-0,447	-5,126 a 4,232	0,816
Almoço	Ponto médio do sono	-0,538	1,993 a 0,918	0,441	-1,061	-2,812 a 0,691	0,210
Jantar	Ponto médio do sono	-1,157	-3,188 a 0,873	0,238	0,160	-2,495 a 2,814	0,895
Glicemia	Exposição						
Jejum	Tempo de sono	-0,058	-0,335 a 0,218	0,611	0,004	-0,140 a 0,148	0,948
Café	Tempo de sono	0,020	-1,270 a 1,310	0,964	0,248	-0,146 a 0,642	0,166
Almoço	Tempo de sono	0,030	-0,113 a 0,173	0,638	0,117	-0,040 a 0,274	0,130
Jantar	Tempo de sono	-0,003	-0,166 a 0,159	0,965	0,076	-0,095 a 0,246	0,342
Glicemia	Exposição						
Jejum	WASO	0,142	-0,290 a 0,575	0,436	0,286	-0,110 a 0,682	0,123
Café	WASO	0,794	-0,511 a 2,099	0,148	0,966	-0,892 a 2,824	0,239
Almoço	WASO	0,020	-0,517 a 0,556	0,934	0,072	-0,739 a 0,883	0,849
Jantar	WASO	0,037	-0,550 a 0,625	0,888	-0,162	-0,878 a 0,554	0,621

Glicemia	Exposição						
Jejum	Eficiência do Sono	-0,450	-1,427 a 0,528	0,320	-1,162	-2,780 a 0,456	0,124
Café	Eficiência do Sono	-2,833	-6,966 a 1,299	0,153	-2,223	-11,472 a 7,125	0,568
Almoço	Eficiência do Sono	0,945	-0,955 a 2,846	0,304	0,904	-1,969 a 3,776	0,503
Jantar	Eficiência do Sono	-0,317	-2,637 a 2,003	0,771	0,938	-1,521 a 3,397	0,411

6.6 Discussão

Neste estudo, examinando pacientes com DMG, os parâmetros objetivos de qualidade do sono, avaliados por actigrafia, relacionaram-se com os níveis de HbA1c. Demonstra-se também a influência de medidas subjetivas e objetivas de atividade diurna na glicemia capilar em jejum e após o café da manhã. Estes resultados têm grande importância na clínica diária, pois o sono e a atividade diária são parâmetros passíveis de modificação através de alterações comportamentais do estilo de vida da gestante, que são medidas simples e de baixo custo.

Perturbações do sono comprometem o controle glicêmico, pois exercem influência negativa sobre a tolerância à glicose e a resposta insulínica ao estímulo com glicose (BUXTON *et al.*, 2010). O período da gestação tem sido particularmente exposto a um risco elevado de distúrbios do sono (FACCO *et al.*, 2010; CAI *et al.*, 2017) assim como também a aumento da resistência à insulina e comprometimento no metabolismo da glicose (GUARIGUATA *et al.*, 2014). Atualmente, vários estudos descrevem o sono na gestação tanto de forma objetiva como subjetiva. Há associação entre os extremos na duração do sono, sono reduzido e sono prolongado, assim como medidas qualitativas, como a eficiência e a fragmentação de sono, têm sido associadas a desfechos gestacionais adversos, dentre eles, o aumento no risco de DMG (FACCO *et al.*, 2017; ZHU *et al.*, 2020; LU *et al.*, 2021).

Em mulheres com DMG avaliadas no presente estudo, maior tempo acordado durante o sono (WASO) associou-se a níveis mais elevados de glicemia de jejum no TOTG ($p = 0,04$). Uma tendência entre WASO e pior eficiência do sono foi registrada ($p = 0,06$). Este achado é compatível com resultados de estudos experimentais que demonstram que a fragmentação do sono interfere no metabolismo da glicose e sensibilidade à insulina, eleva os níveis de cortisol matinal e aumenta a atividade do sistema nervoso simpático (STAMATAKIS; PUNJABI, 2010). Associações entre as glicemias no TOTG e o tempo de sono não foram observadas. Vale ressaltar que toda a população estudada já apresenta um comprometimento importante da duração do sono, com tempo médio de sono efetivamente

medido na actigrafia de 5 horas e 35 minutos, sendo que 27% das gestantes tiveram menos de 6 horas de sono efetivo medido por actigrafia por noite.

No estudo de Facco e cols. (FACCO *et al.*, 2017), no qual apenas 4,2% (32/782) das gestantes avaliadas tiveram o diagnóstico de DMG, foi descrito que apenas 3,5% das gestantes apresentavam duração do sono menor que 6 horas. Os dados do estudo atual mostram que mulheres com DMG apresentam um comportamento diferente do sono. Ademais, estes dados são consistentes com os achados de literatura que relacionam os distúrbios do sono como fator de risco associado ao DMG. Estudos prévios relatam relações entre o sono de curta duração e glicemias mais elevadas no TOTG em gestantes (REDFERN *et al.*, 2019; HERRING *et al.*, 2014). Deve ser considerado que, nestes estudos, o número de pacientes diagnosticadas com DMG é apenas uma pequena fração da amostra analisada e, dessa forma, mais investigações sobre o ritmo sono-vigília de pacientes com DMG são necessárias.

A relação entre o sono e o controle metabólico em gestantes com diabetes tem sido pouco explorada. Com dados de 37 pacientes com DMG retirados de uma coorte prospectiva, Twedt e colaboradores relatam uma associação inversa entre o tempo de sono noturno e a glicemia de jejum, mesmo após o ajuste para idade, idade gestacional e IMC [β ajustado = - 2,09 mg / dL, IC 95% - 3,98, - 0,20]. Mulheres com tempo de sono menor que 5h apresentaram valores mais elevados nas glicemias de jejum e pós-prandiais em todos os horários (TWEDT *et al.*, 2015).

No presente estudo, uma relação entre a qualidade e a duração do sono, avaliados tanto de forma subjetiva, por questionários e diário do sono, quanto objetiva, por actigrafia, e glicemias capilares de jejum ou pós prandiais não foi observada. De forma coerente com o conhecimento atual, pôde-se constatar uma correlação entre medidas de atividade diurna e percentual do sono durante o dia com as medidas de glicemias capilares ao longo do dia. Com o objetivo de minimizar a influência do tratamento, nova análise foi realizada excluindo os dados de pacientes em tratamento farmacológico, através de um modelo de análise linear misto para fornecer uma análise capaz de contabilizar medições repetidas nos mesmos pacientes. Este modelo foi semelhante ao utilizado no estudo de Tweed *et al.* (2015), não sendo também demonstradas associações importantes entre as glicemias capilares medidas no diário glicêmico das 31 pacientes avaliadas e as medidas objetivas do sono.

Estes resultados contraditórios podem ser atribuídos a diferentes características da população avaliada. Uma limitação do estudo é que estes dados foram colhidos através de diário glicêmico das pacientes, e que, mesmo sendo feita a conferência com a memória do

aparelho, existem limitações próprias do método que podem interferir com a análise. Um estudo que avaliou a associação entre o controle glicêmico medido por monitorização contínua da glicose e medidas objetivas do sono em adolescentes com DM1 demonstrou uma associação entre o sono e a variabilidade glicêmica, e não com a glicemia média (GRIGGS *et al.*, 2020). O estudo atual não foi desenhado para testar tal associação. A realização de novos estudos em paciente com DMG com o uso de dispositivos de monitorização contínua da glicose associado ao estudo actigráfico pode melhor esclarecer aspectos controversos.

A HbA1c é uma medida que reflete globalmente os níveis glicêmicos e, por consequente, tanto o grau de resistência à insulina quanto o controle metabólico. Semelhantemente aos estudos fora da gestação, (LEE; NG; CHIN, 2017; CAPPUCCIO *et al.*, 2010a), na gravidez, a influência do sono no metabolismo glicêmico tem sido demonstrada (REUTRAKUL *et al.*, 2011; REUTRAKUL; VAN CAUTER, 2014). Poucos estudos, no entanto, avaliaram a influência do sono na HbA1c no DMG. Em um estudo comparativo entre mulheres saudáveis gestantes e não gestantes, observou-se uma correlação direta entre a má qualidade do sono e a HbA1c, tanto em gestantes ($r = 0.46$, $n = 26$, $p = 0,0151$) como em não gestantes ($r = 0.50$, $n = 19$, $p = 0,0217$) (NWABUISI *et al.*, 2018). O presente estudo demonstrou que medidas objetivas do sono relacionadas a uma maior fragmentação e a uma pior eficiência do sono, associaram-se a um pior controle metabólico do diabetes medido na HbA1c em mulheres com DMG. Este achado é de grande relevância clínica, visto que pequenos aumentos na HbA1c se associam a desfechos gestacionais adversos, como a macrosomia, distúrbios hipertensivos, polidrâmnio e morbidade neonatal (HUGHES; ROWAN; FLORKOWSKI, 2016). O diagnóstico e o tratamento adequado das alterações do sono podem contribuir para um melhor controle glicêmico nestas pacientes.

6.7 Conclusão

Este estudo demonstra a influência do sono em importantes parâmetros de controle do diabetes em gestantes com DMG. Distúrbios do sono associaram-se a glicemias mais elevadas no TOTG ao diagnóstico e níveis mais elevados de HbA1c. Mais ainda, parâmetros de sono e atividade diurna influenciaram a glicemia capilar em jejum e após o café da manhã. Dada a importância do controle metabólico na prevenção de desfechos gestacionais adversos, os resultados desse estudo reiteram que a investigação de distúrbios do sono em gestantes com DMG é de vital importância. Mais pesquisas direcionadas para avaliar o efeito de medidas de higiene do sono e o tratamento de patologias específicas relacionadas ao sono sobre a disglucemia no DMG devem ser realizadas.

7 ESTUDO 5

A melatonina noturna em gestantes com Diabetes Mélitus Gestacional: Um estudo de caso-controle.

7.1 Objetivos

7.1.1 Objetivo Geral

Avaliar a secreção noturna de melatonina em gestantes com e sem Diabetes Melitus Gestacional (DMG).

7.1.2 Objetivos específicos

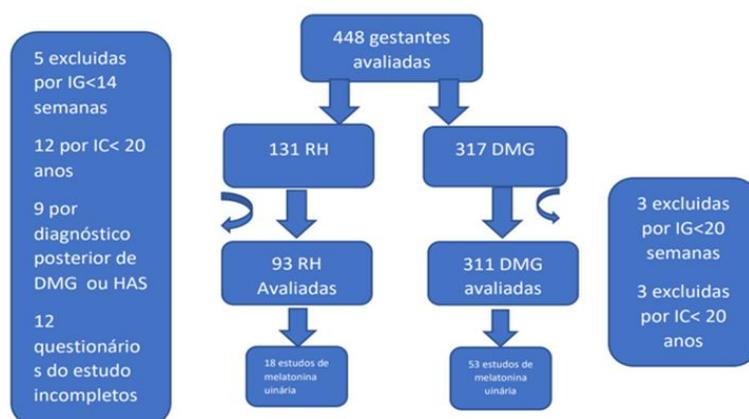
- Descrever a secreção noturna de melatonina em gestantes com DMG e em gestantes de risco habitual (RH);
- Avaliar as relações entre a secreção noturna de melatonina e as escalas de sono, ritmo circadiano, fadiga e sintomas depressivos na gestação.

7.2 Metodologia e casuística

7.2.1 População do estudo

Este estudo avaliou dados de 71 gestantes, sendo 53 com o diagnóstico de DMG, acompanhadas no Centro Integrado de Diabetes e Hipertensão do Ceará – CIDH-CE, e 18 sem comorbidades conhecidas, e, portanto, consideradas de risco habitual da gestação e acompanhadas em serviço de pré-natal de baixo risco em unidade básica de saúde do município de Fortaleza. Estas gestantes participaram do estudo do sono e ritmo circadiano na gestação, conforme o fluxograma:

Figura 11 – Fluxograma do Estudo 05



7.2.2 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada por meio de entrevistas presenciais durante a consulta de rotina, executadas por entrevistadores treinados. Dados sociodemográficos, clínicos e obstétricos foram obtidos usando um questionário estruturado e, quando necessário, confirmados pela revisão de prontuários. (ANEXO D).

7.2.2.1 Instrumentos e Medidas

O questionário *Horne Ostberg Morning-Evening* (MEQ) (ARENDRT *et al.*, 2006) foi utilizado para estabelecer o cronótipo. A vespertinidade foi definida se $MEQ \leq 41$. Questionários comportamentais adicionais avaliaram a qualidade do sono (*Pittsburgh Sleep Questionnaire Index- PSQI*) (BUYSSSE *et al.*, 1989)(ANEXO E), a sonolência diurna (*Epworth Sleepiness Scale-ESS*) (JOHNS, 1991) (ANEXO F), O risco de SAOS foi calculado através do escore risco de 4 variáveis de Facco e colaboradores (FACCO *et al.*, 2012) a insônia (*Insomnia Severity Index-ISI*) (ANEXO G) (MORIN *et al.*, 2011), sendo considerado como desfecho de interesse pacientes com insônia moderada a grave, e a presença de fadiga (*Fatigue Severity Scale*) (ANEXO I) (KRUPP *et al.*, 1989). Todos os instrumentos foram validados na língua portuguesa e foram utilizados anteriormente na gravidez. Baixo nível educacional foi definido como < 8 anos de estudo. O sedentarismo foi definido como < 150 minutos de atividade física por semana (MEANDER *et al.*, 2021).

7.2.2.2 Coleta de 6-sulfametoximelatonina urinária (MT6s)

Os participantes coletaram urina durante a noite, por um período de 12 horas. Foram orientados a coletar toda a urina das micções noturnas e a primeira urina da manhã no mesmo frasco opaco e mantê-la refrigerada até a entrega no laboratório no mesmo dia da coleta. O volume de urina de cada frasco foi medido, e 15 ml foram divididos em alíquotas separadamente. As amostras foram posteriormente armazenadas a -80°C até o momento da análise. A análise de MT6s foi realizada por ELISA (IBL) (International, Hamburg, Germany) de acordo com as instruções do fabricante. Os níveis de MT6s foram determinados pelo volume de urina e período (horas), conforme descrito pela fórmula: $MT6s \text{ (ng / ml)} \times \text{volume (ml) no período específico (horas)} / 1000 = MT6s \text{ (ug) / h}$.

7.3 Análise Estatística

Os dados são apresentados em valores de média, desvio padrão ou frequência. Associações entre as variáveis foram avaliadas através do teste de correlação de Pearson ou coeficiente de correlação de Spearman, conforme indicado. Para comparação, foram usados os testes t de Student para as variáveis lineares com distribuição normal, ou o teste de Mann-Whitney para variáveis não-paramétricas. Foi usado o teste exato de Fisher para comparação de dados categóricos. Fatores associados com a exceção urinária noturna de melatonina foram analisados usando análise de regressão linear, inicialmente em modelos univariados.

A fim de controlar fatores confundidores, realizamos análise de regressão multivariada (Enter method) para todas as variáveis que mostraram associação significativa nos modelos univariados. O Software para Windows SPSS versão 17.5.1J (SPSS Inc., Tokyo) foi usado para a análise estatística. Um valor $p < 0,05$ foi considerado como indicador de uma diferença significativa.

7.4 Resultados

Neste estudo, foram avaliadas a excreção urinária de 6-sulfametoximelatonina na urina noturna de 53 gestantes com diagnóstico de DMG, e em 18 gestantes com RH, sem diagnóstico de diabetes ou hipertensão ou depressão. Neste grupo foram também avaliados a qualidade do sono, a gravidade da insônia, o grau de sonolência diurna, o risco de SAOS, o cronótipo, os sintomas depressivos e a fadiga.

A Tabela 30 descreve aspectos sociodemográficos, clínicos e obstétricos dos dois grupos estudados. As pacientes com DMG apresentavam idade mais avançada, Índice de Massa Corpórea (IMC), pré-gestacional e por ocasião do exame clínico, mais elevado e níveis mais altos da glicemia de jejum, conforme o esperado para o diagnóstico (Tabela 30). As pacientes de RH apresentaram um melhor nível de escolaridade, porém a situação conjugal e renda familiar foram semelhantes (Tabela 30). Quanto a aspectos obstétricos, a idade gestacional e paridade foram semelhantes, assim como comportamentos de risco (Tabela 31).

Tabela 30 - Características demográficas, clínicas, e obstétricas de mulheres com Diabetes Mellitus gestacional (N = 53) e gestantes de risco habitual (RH) (N = 18)

N (%)	Total 71	Controles 18	GDM 53	P
Idade	33.0 ± 5.9	29.4 ± 5.54	34.2 ± 5.59	0,05
Anos de estudo				<0,001 ^a

Fundamental	7 (10.3%)	0 (0.0%)	7 (13.7%)	
Médio	28 (41.2%)	3 (17.1%)	25 (49%)	
Superior	33 (48.5%)	14 (27.3%)	19 (37.3%)	
Situação conjugal estável	65 (91.5%)	15 (83.3%)	50 (94.3%)	0,32 ^b
Trabalho remunerado	38 (54.3%)	9 (50%)	29 (55.8%)	0,78
Renda Familiar (em número de Salário-mínimo)				0,89
Até 1 salário	17 (29.8%)	1 (14.3%)	16 (32%)	
Entre 1 e 3	23 (40.4%)	23 (28.6%)	21 (42%)	
Acima de 3	17 (29.8%)	4 (57.1%)	13 (26%)	
IMC pré-gestacional	27.7 ± 5.11	25.1 ± 5.79	28.43 ± 4.73	0,01
IMC na entrevista	30.5 ± 4.70	28.2 ± 6.03	31.1 ± 4.09	0,04
Idade gestacional na entrevista	28.21 ± 5.9	28.5 ± 7.79	28.12 ± 5.38	0,66
Paridade				0,89
Nulíparas	23 (32.4%)	27 (37.2%)	96 (36.2%)	
1 parto	26 (36.6%)	26 (35.6%)	102 (38.5%)	
2 ou mais	12 (16.9%)	20 (27.4%)	67 (25.3%)	
Glicemia de jejum	92.1 ± 15.61	75.3 ± 8.07	97.5 ± 13.4	< 0,001 ^a

Abreviaturas: IMC = Índice de Massa Corpórea; Dados expressos em Média ± Desvio Padrão e n (%).a: Anova b: Teste t de Student; c: Teste Exato de Fisher. *p < 0,05 **p < 0,001.

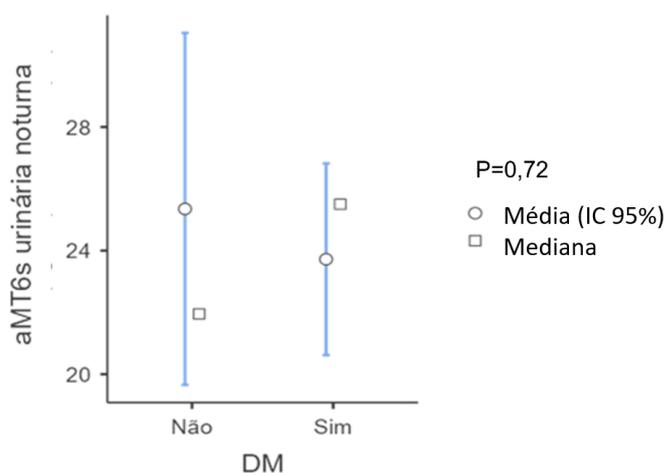
Tabela 31 – Comportamento de risco e comorbidades em pacientes com DMG e controles

	Total	Controles	DMG	P
Sedentário	42 (60.9%)	12 (66.7%)	30 (58.8%)	0,558 ^c
Depressão prévia	8 (11.9%)	3 (16.7%)	5 (10.2%)	0,672 ^c
Insônia prévia	18 (26.9%)	4 (22.2%)	14 (28.6%)	0,760 ^c
Obesidade	25 (35.2%)	3 (20%)	22 (43.1%)	0,136 ^c

Dados expressos em n (%). ^c: Teste Exato de Fisher. *p < 0,05 **p < 0,001.

O valor médio de excreção de melatonina urinária noturna nas gestantes avaliadas foi de 24,13µg/12h (±11,4 DP). Nenhuma das participantes avaliadas tinha taxa de filtração glomerular menor ou igual a 30 ml/min/1.73 m², ou consumiram bebidas alcoólicas ou suplementos à base de melatonina no período de 24 horas precedendo o exame. A excreção de melatonina urinária noturna foi semelhante entre as pacientes com DMG e pacientes de RH (23,71µg± 11,2; versus 25,32µg±12,2, respectivamente; p = 0,729) (Figura 12), e também não se observaram associações com as glicemias em jejum (p = 0,19) ou de 2 horas (p = 0,071) no TOTG entre as pacientes com DMG.

Figura 12: Excreção de 6-Sulfametoximelatonina urinária no período noturno em gestantes com DMG e gestantes de risco habitual.



No grupo de pacientes com DMG, 11 tinham hipertensão arterial associada. Não houve diferença nos níveis urinários de MT6s com ou sem HAS (Com HAS = 19,02, sem HAS = 24,91; $p = 0,30$), assim como também a presença de um cronótipo vespertino não influenciou os níveis de MT6s urinária (MEC > 41: MT6s urinária: 24,69 μ g (N = 62); MEC \leq 41: MT6s urinária = 19,89 μ g (N = 5); $p = 0,79$).

Não houve correlação entre os valores de MT6s urinária e a qualidade do sono medida pelo PSQI ($p = 0,66$), a insônia medida pelo ISI ($p = 0,24$) ou presença de sonolência diurna ($p = 0,17$).

Em uma análise de regressão linear, o risco de SAOS demonstrou relação inversa com os níveis de MT6s urinária ($F = 4,815$; $p = 0,03$), que se manteve após o controle por glicemia de jejum, idade e idade gestacional.

7.5 Discussão

Este estudo, que descreve a secreção noturna de melatonina em um grupo de gestantes com DMG e de RH, mostrou que os níveis de MT6s urinária têm uma associação inversa com a fadiga ($p = 0,03$) e o risco de SAOS ($p = 0,03$). Não foram observadas associações entre a excreção urinária de melatonina e a qualidade do sono, sonolência diurna ou insônia. Os níveis de MT6s urinária foram semelhantes entre as gestantes com DMG e RH.

Em concordância com estes dados mostrando uma associação inversa entre a excreção noturna de MT6s urinária e o risco de SAOS, um estudo avaliando apneia do sono através de um aparelho portátil - WhachPAT 200 (ZOU *et al.*, 2006), em um grupo de 56 pacientes com DM tipo 2, mostrou que níveis mais baixos de MT6s urinária noturna relacionavam-se com uma maior gravidade da apneia do sono. Neste mesmo estudo, o controle metabólico também foi pior em pacientes com apneia do sono, e os dados sugerem que os baixos níveis de melatonina noturna em pacientes com SAOS poderiam atuar como mediadores do descontrole metabólico nestes pacientes (REUTRAKUL *et al.*, 2017).

A medida da excreção de MT6s urinária durante o período noturno tem sido descrita como uma forma eficiente de estimar a secreção individual de melatonina e suas relações com metabólitos diversos (MAHLBERG *et al.*, 2006). Neste estudo, em gestantes com DMG, não houve relação entre as medidas de MT6s urinária e as glicemias de jejum ou após 2 horas no TOTG diagnóstico. Dados semelhantes foram reportados em um estudo com 62 pacientes com pré-diabetes, onde também não se observou associação entre os níveis mais elevados de MT6s urinária noturna e dosagens de glicemias de jejum ou 2 horas no TOTG. No mesmo estudo, níveis mais elevados de MT6s urinária noturna associaram-se à redução da insulinemia de jejum ($p = 0,004$) e menor resposta insulínica no TOTG ($p = 0,027$). Mais ainda, após correção dos níveis de MT6s urinária pela creatinúria e ajuste pelo IMC, observou-se uma associação significativa com o HOMA-IR ($p = 0,025$), demonstrando a influência da melatonina noturna no metabolismo glicêmico (REUTRAKUL *et al.*, 2018a).

A melatonina é um neuro-hormônio secretado por uma glândula pineal durante o período de noite biológica sob o controle do relógio central e inibida por exposição à luz (BRZEZINSKI, 1997). Devido a suas propriedades lipofílicas e hidrofílicas, a melatonina atravessa todas as barreiras biológicas e tem propriedades anti-oxidantes e anti-inflamatórias (MAURIZ *et al.*, 2013), além de servir como mediador químico autócrino e parácrino. Atua como o principal temporizador do organismo e mediador hormonal em todas as células do organismo. Estudos demonstram uma atuação importante da melatonina como regulador do metabolismo dos carboidratos (REUTRAKUL *et al.*, 2018a)(AMARAL *et al.*, 2019).

Sabe-se que os efeitos da melatonina no metabolismo dos carboidratos são complexos. Como efeito imediato, observa-se uma resistência à insulina, que é esperada de um hormônio secretado durante a noite, tipicamente um período de baixo gasto energético e associado ao jejum. Por outro lado, a produção noturna regular de melatonina é necessária para preparar mecanismos celulares e fisiológicos que irão garantir alta capacidade de liberação de insulina pancreática e sensibilidade à insulina no dia seguinte, no período de

alimentação.

Estes efeitos prospectivos da melatonina associam-se ao estímulo da sensibilidade à insulina, e ocorrem com a ausência ou com a queda nos níveis de melatonina. O efeito imediato desta queda promove a sensibilidade insulínica matinal induzida por incretinas. Ao longo do dia, os efeitos prospectivos prolongados que estimulam a sensibilidade à insulina dependem do gradiente de secreção (CIPOLLA-NETO; AMARAL, 2018). Como uma limitação, neste estudo, as gestantes não foram avaliadas quanto à sensibilidade à insulina.

Deve ser lembrado que a melatonina é essencial para uma gestação bem sucedida e atua como um modulador do ritmo circadiano, do sistema endócrino e imunológico, antioxidante e como um agente citoprotetor. Influencia também mecanismos protetores de complicações, como pré-eclâmpsia, lesão cerebral fetal, aborto e tem uma função importante na manutenção da prenhez (GOMES *et al.*, 2021). Na gestação de risco habitual, os níveis diurnos de melatonina se mantêm baixos, porém a produção da melatonina noturna aumenta a partir da 24^a semana, com níveis significativamente elevados após a 32^a semana de gestação (NAKAMURA *et al.*, 2001).

Estudos têm descrito uma perda do ritmo de secreção noturna de melatonina no terceiro trimestre em gestantes com pré-eclâmpsia (DOU *et al.*, 2019) (ZENG *et al.*, 2016), porém, até o momento, não foram encontrados relatos da avaliação da melatonina no DMG. No presente estudo, aproximadamente 20% das gestantes com DMG eram hipertensas (11 pacientes). As medidas de MT6s urinária noturnas em gestantes com HAS foram mais reduzidas que naquelas sem hipertensão. Mais trabalhos avaliando os níveis de melatonina em gestantes com DMG e envolvendo um maior número de pacientes devem contribuir para maiores esclarecimentos.

7.6 Conclusão

Este é o primeiro estudo que descreve de forma comparativa a secreção noturna de melatonina em gestantes com e sem DMG que seja de nosso conhecimento. Observou-se uma associação inversa entre a excreção de MT6s urinária e risco de SAOS, porém os níveis de MT6s urinária foram semelhantes entre as gestantes com DMG e RH, assim como também não se associaram à qualidade do sono, sonolência diurna ou insônia. Dada a importância da melatonina para gestação bem sucedida, assim como também sua influência no metabolismo da glicose, sugerimos que novos estudos sejam desenhados para estudar a interação da melatonina com a sensibilidade à insulina e os desfechos da gestação.

REFERÊNCIAS

- ADA. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. **Diabetes Care**, v. 43, n. Supplement 1, p. S14–S31, 20 jan. 2020.
- ADAN, A. et al. **Circadian typology**: A comprehensive review *Chronobiology International*, 2012.
- AGUILAR-GALARZA, A. et al. “Evening chronotype associates with increased triglyceride levels in young adults in two independent populations”. **Clinical Nutrition**, out. 2020.
- ALBRECHT, U. Timing to Perfection: The Biology of Central and Peripheral Circadian Clocks. **Neuron**, v. 74, n. 2, p. 246–260, abr. 2012.
- ALDABAL, L. Metabolic, Endocrine, and Immune Consequences of Sleep Deprivation. **The Open Respiratory Medicine Journal**, v. 5, n. 1, p. 31–43, 23 jun. 2011.
- ALEJANDRO, E. U. et al. Gestational Diabetes Mellitus: A Harbinger of the Vicious Cycle of Diabetes. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 14, p. 5003, 15 jul. 2020.
- AMARAL, F. G. DO et al. New insights into the function of melatonin and its role in metabolic disturbances. **Expert Review of Endocrinology & Metabolism**, v. 14, n. 4, p. 293–300, 4 jul. 2019.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN; AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS COMMITTEE ON OBSTETRIC PRACTICE. The Apgar Score. **PEDIATRICS**, v. 136, n. 4, p. 819–822, 1 out. 2015.
- ANCOLI-ISRAEL, S. et al. The Role of Actigraphy in the Study of Sleep and Circadian Rhythms. **Sleep**, v. 26, n. 3, p. 342–392, maio 2003.
- ARENDRT, J. et al. Sleep and Circadian Phase in a Ship’s Crew. **Journal of Biological Rhythms**, v. 21, n. 3, p. 214–221, 29 jun. 2006.
- ARORA, P.; AERI, B. Burden of antenatal depression and its risk factors in Indian settings: A systematic review. **Indian Journal of Medical Specialities**, v. 10, n. 2, p. 55, 2019.
- ARORA, T.; TAHERI, S. **Sleep Optimization and Diabetes Control: A Review of the Literature** *Diabetes Therapy*, 2015.
- ATALAH SAMUR, EDUARDO; CASTILLO L., CECILIA; CASTRO SANTORO, RENÉ; ALDEA P., A. Propuesta de un nuevo estándar de evaluación nutricional em embarazadas No Title. **Rev. méd. Chile**, v. 125, n. 12, p. 1429–36, 1997.
- BADRAN, M.; AYAS, N.; LAHER, I. Insights into obstructive sleep apnea research. **Sleep Medicine**, v. 15, n. 5, p. 485–495, maio 2014.
- BAILEY, S. M.; UDOH, U. S.; YOUNG, M. E. Circadian regulation of metabolism. **Journal of Endocrinology**, v. 222, n. 2, p. R75–R96, ago. 2014.
- BARROS, F. C. et al. Validation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) in a sample of mothers from the 2004 Pelotas Birth Cohort Study. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, n. 11, p. 2577–2588, 2007.

- BASS, J.; TAKAHASHI, J. S. **Circadian integration of metabolism and energetics** *Science*, 2010.
- BAUDUCCO, S.; RICHARDSON, C.; GRADISAR, M. Chronotype, circadian rhythms and mood. **Current Opinion in Psychology**, v. 34, p. 77–83, ago. 2020.
- BAZALAKOVA, M. Sleep Disorders in Pregnancy. **Seminars in Neurology**, v. 37, n. 06, p. 661–668, 2017.
- BERTOLAZI, A. N. Tradução , adaptação cultural e validação de dois Instrumentos de avaliação do sono : Escala de Sonolência De Epworth e Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh. **Neurologia**, p. 92, 2008.
- BERTOLAZI, A. N. et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. **Sleep Medicine**, v. 12, n. 1, p. 70–75, jan. 2011.
- BILLIONNET, C. et al. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. **Diabetologia**, v. 60, n. 4, p. 636–644, 15 abr. 2017.
- BJORVATN, B.; PALLESEN, S. A practical approach to circadian rhythm sleep disorders. **Sleep Medicine Reviews**, v. 13, n. 1, p. 47–60, fev. 2009.
- BODOSI, B. et al. Rhythms of ghrelin, leptin, and sleep in rats: effects of the normal diurnal cycle, restricted feeding, and sleep deprivation. **American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology**, v. 287, n. 5, p. R1071-9, nov. 2004.
- BOL, Y. et al. The psychology of fatigue in patients with multiple sclerosis: A review. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 66, n. 1, p. 3–11, jan. 2009.
- BOPPARAJU, S.; SURANI, S. Sleep and Diabetes. **International Journal of Endocrinology**, v. 2010, p. 1–9, 2010.
- BOULOS, M. I. et al. Normal polysomnography parameters in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 7, n. 6, p. 533–543, jun. 2019.
- BOURJEILY, G. et al. Pregnancy and fetal outcomes of symptoms of sleep-disordered breathing. **The European respiratory journal**, v. 36, n. 4, p. 849–55, 1 out. 2010.
- BOURJEILY, G. et al. Epworth sleepiness scale scores and adverse pregnancy outcomes. **Sleep & breathing = Schlaf & Atmung**, v. 17, n. 4, p. 1179–86, 19 dez. 2013.
- BOURJEILY, G. et al. Obstructive sleep apnea in pregnancy is associated with adverse maternal outcomes: a national cohort. **Sleep Medicine**, v. 38, p. 50–57, out. 2017.
- BROWN, J. et al. Lifestyle interventions for the treatment of women with gestational diabetes. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 4 maio 2017.
- BRZEZINSKI, A. Melatonin in Humans. **New England Journal of Medicine**, v. 336, n. 3, p. 186–195, 16 jan. 1997.
- BUNNEY, W. Molecular Clock Genes in Man and Lower Animals Possible Implications for Circadian Abnormalities in Depression. **Neuropsychopharmacology**, v. 22, n. 4, p. 335–345, abr. 2000.
- BURTON, G. J. et al. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. **BMJ**, p. 12381, 15 jul. 2019.
- BUXTON, O. M. et al. Sleep Restriction for 1 Week Reduces Insulin Sensitivity in Healthy Men. **Diabetes**, v. 59, n. 9, p. 2126–2133, 1 set. 2010.

- BUYSSE, DJ, REYNOLDS CF, MONK TH, BERMAN SR, K. D. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). **Psychiatry Research**, v. 28, p. 193–213, 1989.
- BUYSSE, D. J. et al. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. **Psychiatry Research**, v. 28, n. 2, p. 193–213, 1989.
- CAI, S. et al. Sleep Quality and Nocturnal Sleep Duration in Pregnancy and Risk of Gestational Diabetes Mellitus. **Sleep**, v. 40, n. 2, 1 fev. 2017.
- CAPPUCCIO, F. P. et al. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. **Diabetes Care**, v. 33, n. 2, p. 414–420, 2010a.
- CAPPUCCIO, F. P. et al. Sleep Duration and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. **Sleep**, v. 33, n. 5, p. 585–592, maio 2010b.
- CASTRO-COSTA, É. et al. Association between sleep duration and all-cause mortality in old age: 9-year follow-up of the Bambuí Cohort Study, Brazil. **Journal of Sleep Research**, v. 20, n. 2, p. 303–310, jun. 2011.
- CATALANO, P. M. et al. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 165, n. 6, p. 1667–1672, dez. 1991.
- CHENG, C.-Y. et al. Survey of trend and factors in perinatal maternal fatigue. **Nursing & Health Sciences**, v. 17, n. 1, p. 64–70, mar. 2015.
- CHIEN, K.-L. et al. Habitual Sleep Duration and Insomnia and the Risk of Cardiovascular Events and All-cause Death: Report from a Community-Based Cohort. **Sleep**, v. 33, n. 2, p. 177–184, fev. 2010.
- CHIU, H.-Y. et al. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: A bivariate meta-analysis. **Sleep Medicine Reviews**, v. 36, p. 57–70, dez. 2017.
- CHRISTIAN, L. M.; PORTER, K. Longitudinal changes in serum proinflammatory markers across pregnancy and postpartum: Effects of maternal body mass index. **Cytokine**, v. 70, n. 2, p. 134–140, dez. 2014.
- CIPOLLA-NETO, J. et al. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. **Journal of Pineal Research**, v. 56, n. 4, p. 371–381, maio 2014.
- CIPOLLA-NETO, J. et al. Melatonin and pregnancy in the human. **Frontiers in Endocrinology**, v. 78, n. 1, p. 291–303, 2017.
- CIPOLLA-NETO, J.; AMARAL, F. G. DO. Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. **Endocrine reviews**, v. 39, n. 6, p. 990–1028, 1 dez. 2018.
- COX, J. L.; HOLDEN, J. M.; SAGOVSKY, R. Detection of Postnatal Depression: Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression scale. **British Journal of Psychiatry**, 1987a.
- COX, J. L.; HOLDEN, J. M.; SAGOVSKY, R. Detection of Postnatal Depression. **British Journal of Psychiatry**, v. 150, n. 6, p. 782–786, 2 jun. 1987b.
- DØRHEIM, S. K.; BJORVATN, B.; EBERHARD-GRAN, M. Insomnia and Depressive Symptoms in Late Pregnancy: A Population-Based Study. **Behavioral Sleep Medicine**, v. 10, n. 3, p. 152–166, 25 jun. 2012.
- DAIR, E. L. et al. Effects of melatonin on the endometrial morphology and embryo implantation in rats. **Fertility and Sterility**, v. 89, n. 5, p. 1299–1305, maio 2008.

- DAMÉ, P. et al. Depressive Symptoms in Women with Gestational Diabetes Mellitus: The LINDA-Brazil Study. **Journal of Diabetes Research**, v. 2017, p. 1–6, 2017.
- DASHTI, H. S. et al. Short Sleep Duration and Dietary Intake: Epidemiologic Evidence, Mechanisms, and Health Implications. **Advances in Nutrition**, v. 6, n. 6, p. 648–659, 1 nov. 2015.
- DEPNER, C. M.; STOTHARD, E. R.; WRIGHT, K. P. Metabolic consequences of sleep and circadian disorders. **Current diabetes reports**, v. 14, n. 7, p. 507, 10 jul. 2014.
- DI CIANNI, G. et al. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 19, n. 4, p. 259–270, jul. 2003.
- DITISHEIM, A. J. et al. Biological Rhythms and Preeclampsia. **Frontiers in Endocrinology**, v. 4, n. 3, p. 125–36, 2013.
- DORSEY, A.; DE LECEA, L.; JENNINGS, K. J. Neurobiological and Hormonal Mechanisms Regulating Women's Sleep. **Frontiers in Neuroscience**, v. 14, 14 jan. 2021.
- DOTLIC, J. et al. The Influence of Body Mass Index on the Perceived Quality of Life during Pregnancy. **Applied Research in Quality of Life**, v. 9, n. 2, p. 387–399, 6 jun. 2014.
- DOU, Y. et al. The reduction of melatonin levels is associated with the development of preeclampsia: a meta-analysis. **Hypertension in Pregnancy**, v. 38, n. 2, p. 65–72, 3 abr. 2019.
- DOUMA, L. G.; GUMZ, M. L. Circadian clock-mediated regulation of blood pressure. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 119, p. 108–114, maio 2018.
- DROZDOWICZ-JASTRZEBSKA, E. et al. Insomnia, postpartum depression and estradiol in women after delivery. **Metabolic Brain Disease**, v. 32, n. 6, p. 1913–1918, 8 dez. 2017.
- FAÇANHA, C. et al. Hyperglycemia in pregnancy: sleep alterations, comorbidities and pharmacotherapy. **Revista da Associação Médica Brasileira (1992)**, v. 67, n. 1, p. 45–51, 31 maio 2021.
- FACCO, F. L. et al. Sleep disturbances in pregnancy. **Obstetrics and gynecology**, v. 115, n. 1, p. 77–83, jan. 2010.
- FACCO, F. L. et al. Development of a pregnancy-specific screening tool for sleep apnea. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 8, n. 4, p. 389–394, 2012.
- FACCO, F. L. et al. Implications of sleep-disordered breathing in pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 210, n. 6, p. 559.e1-559.e6, 2014a.
- FACCO, F. L. et al. Sleep Disordered Breathing in a High-Risk Cohort Prevalence and Severity across Pregnancy. **American Journal of Perinatology**, v. 31, n. 10, 2014b.
- FACCO, F. L. et al. Objectively measured short sleep duration and later sleep midpoint in pregnancy are associated with a higher risk of gestational diabetes. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 217, n. 4, p. 447.e1-447.e13, out. 2017.
- FALAVIGNA, M. et al. Effectiveness of gestational diabetes treatment: a systematic review with quality of evidence assessment. **Diabetes research and clinical practice**, v. 98, n. 3, p. 396–405, dez. 2012.
- FELDER, J. N. et al. Sleep Disorder Diagnosis during Pregnancy and Risk of Preterm Birth. **Obstetrics and Gynecology**, v. 130, n. 3, 2017.
- FERNÁNDEZ-ALONSO, A. M. et al. Factors related to insomnia and sleepiness in the late third trimester of pregnancy. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 286, n. 1, p. 55–61,

14 jul. 2012.

FERNÁNDEZ ALONSO, A. M.; CHEDRAUI, P.; PÉREZ-LÓPEZ, F. R. Assessment of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome risk at the end of pregnancy using the Berlin Questionnaire. **Gynecological Endocrinology**, v. 31, n. 9, p. 715–719, 2 set. 2015.

FORRESTEL, A. C. et al. Chronomedicine and type 2 diabetes: shining some light on melatonin. **Diabetologia**, v. 60, n. 5, p. 808–822, 16 maio 2017.

FRÖHLICH, A. C. et al. Brazilian consensus on guidelines for diagnosis and treatment for restless legs syndrome. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 73, n. 3, p. 260–280, mar. 2015.

GELAYE, B. et al. Epidemiology of maternal depression, risk factors, and child outcomes in low-income and middle-income countries. **The Lancet Psychiatry**, v. 3, n. 10, p. 973–982, out. 2016.

GERMAIN, A.; KUPFER, D. J. Circadian rhythm disturbances in depression. **Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental**, v. 23, n. 7, p. 571–585, out. 2008.

GILBERT, L. et al. Mental health and its associations with glucose-lowering medication in women with gestational diabetes mellitus. A prospective clinical cohort study. **Psychoneuroendocrinology**, v. 124, p. 105095, fev. 2021.

GOMES, P. R. L. et al. Maternal pineal melatonin in gestation and lactation physiology, and in fetal development and programming. **General and Comparative Endocrinology**, v. 300, p. 113633, jan. 2021.

GOOLEY, J. J.; MOHAPATRA, L.; TWAN, D. C. K. The role of sleep duration and sleep disordered breathing in gestational diabetes mellitus. **Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms**, v. 4, p. 34–43, jan. 2018.

GRIGGS, S. et al. Daily variations in sleep and glucose in adolescents with type 1 diabetes. **Pediatric Diabetes**, v. 21, n. 8, p. 1493–1501, 28 dez. 2020.

GROTE, N. K. et al. A Meta-analysis of Depression During Pregnancy and the Risk of Preterm Birth, Low Birth Weight, and Intrauterine Growth Restriction. **Archives of General Psychiatry**, v. 67, n. 10, p. 1012, 4 out. 2010.

GUARIGUATA, L. et al. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 103, n. 2, p. 176–185, 2014.

HALL, W. A. et al. Childbirth Fear, Anxiety, Fatigue, and Sleep Deprivation in Pregnant Women. **Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing**, v. 38, n. 5, p. 567–576, set. 2009.

HAWKINS, M. et al. Objectively assessed sleep-disordered breathing during pregnancy and infant birthweight. **Sleep Medicine**, v. 81, p. 312–318, maio 2021.

HAYASE, M.; SHIMADA, M.; SEKI, H. Sleep quality and stress in women with pregnancy-induced hypertension and gestational diabetes mellitus. **Women and Birth**, v. 27, n. 3, p. 190–195, set. 2014.

HECKMAN, P. R. A. et al. A brief period of sleep deprivation negatively impacts the acquisition, consolidation, and retrieval of object-location memories. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 175, p. 107326, nov. 2020.

HEDMAN, C. et al. Effects of pregnancy on mothers' sleep. **Sleep medicine**, v. 3, n. 1, p. 37–42, jan. 2002.

HERNANDEZ, T. L.; FRIEDMAN, J. E.; BARBOUR, L. A. Insulin Resistance in Pregnancy:

Implications for Mother and Offspring. In: [s.l.: s.n.]. p. 67–94.

HERRING, S. J. et al. Objectively measured sleep duration and hyperglycemia in pregnancy. **Sleep Medicine**, v. 15, n. 1, p. 51–55, jan. 2014.

HERZOG, N. et al. Selective slow wave sleep but not rapid eye movement sleep suppression impairs morning glucose tolerance in healthy men. **Psychoneuroendocrinology**, v. 38, n. 10, p. 2075–2082, out. 2013.

HOD, M. et al. Gestational Diabetes Mellitus: A Survey of Perinatal Complications in the 1980s. **Diabetes**, v. 40, n. Supplement_2, p. 74–78, 1 dez. 1991.

HORNE, C. M.; NORBURY, R. Exploring the effect of chronotype on hippocampal volume and shape: A combined approach. **Chronobiology International**, v. 35, n. 7, p. 1027–1033, 3 jul. 2018.

HORNE, J. A.; OSTBERG, O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. **International journal of chronobiology**, v. 4, n. 2, p. 97–110, 1976.

HORSCH, A. et al. Stress exposure and psychological stress responses are related to glucose concentrations during pregnancy. **British Journal of Health Psychology**, v. 21, n. 3, p. 712–729, set. 2016.

HUGHES, R. C. E.; ROWAN, J.; FLORKOWSKI, C. M. Is There a Role for HbA1c in Pregnancy? **Current Diabetes Reports**, v. 16, n. 1, p. 5, 6 jan. 2016.

INNES, K. E. et al. The Association of Restless Legs Syndrome to History of Gestational Diabetes in an Appalachian Primary Care Population. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 11, n. 10, p. 1121–1130, 15 out. 2015.

INTERNATIONAL ASSOCIATION OF DIABETES AND PREGNANCY STUDY GROUPS CONSENSUS PANEL et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. **Diabetes Care**, v. 33, n. 3, p. 676–682, 1 mar. 2010.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas,. [s.d.].

IZCI-BALSERAK, B.; PIEN, G. W. The Relationship and Potential Mechanistic Pathways Between Sleep Disturbances and Maternal Hyperglycemia. **Current Diabetes Reports**, v. 14, n. 2, p. 459, 8 fev. 2014.

JARDE, A. et al. Neonatal Outcomes in Women With Untreated Antenatal Depression Compared With Women Without Depression. **JAMA Psychiatry**, v. 73, n. 8, p. 826, 1 ago. 2016.

JOHNS, M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. **Sleep**, v. 14, n. 6, p. 540–5, 1 dez. 1991.

JU, H. et al. Borderline gestational diabetes mellitus and pregnancy outcomes. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 8, n. 1, p. 31, 30 dez. 2008.

KAAJA, R.; RÖNNEMAA, T. Gestational diabetes: pathogenesis and consequences to mother and offspring. **The review of diabetic studies : RDS**, v. 5, n. 4, p. 194–202, 2008.

KAJBAF, F. et al. The relationship between metformin therapy and sleep quantity and quality in patients with Type 2 diabetes referred for potential sleep disorders. **Diabetic Medicine**, v. 31, n. 5, p. 577–580, maio 2014.

KALAGIRI, R. R. et al. Diabetes and pre-eclampsia affecting pregnancy: a retrospective

cross-sectional study. **Journal of Investigative Medicine**, v. 66, n. 4, p. 728–732, abr. 2018.

KAWADA, T. Agreement rates for sleep/wake judgments obtained via accelerometer and sleep diary: A comparison. **Behavior Research Methods**, v. 40, n. 4, p. 1026–1029, nov. 2008.

KELLY, R. M. et al. Clocks in the clinic: circadian rhythms in health and disease. **Postgraduate Medical Journal**, v. 94, n. 1117, p. 653–658, nov. 2018.

KENDZERSKA, T. B. et al. Evaluation of the measurement properties of the Epworth sleepiness scale: A systematic review. **Sleep Medicine Reviews**, v. 18, n. 4, p. 321–331, ago. 2014.

KORKMAZ, A. et al. Role of melatonin in metabolic regulation. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 10, n. 4, p. 261–270, 13 dez. 2009.

KRUPP, L. B. et al. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. **Archives of neurology**, v. 46, n. 10, p. 1121–3, 1 out. 1989.

KUEHNER, C. Why is depression more common among women than among men? **The Lancet Psychiatry**, v. 4, n. 2, p. 146–158, fev. 2017.

LA FLEUR et al. A Suprachiasmatic Nucleus Generated Rhythm In Basal Glucose Concentrations. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 11, n. 8, p. 643–652, 24 dez. 2001.

LIVERY, J. et al. Gestational diabetes in the United States: temporal changes in prevalence rates between 1979 and 2010. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 124, n. 5, p. 804–813, abr. 2017.

LEE, K. W. et al. Diabetes in Pregnancy and Risk of Antepartum Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 11, p. 3767, 26 maio 2020.

LEE, S. W. H.; NG, K. Y.; CHIN, W. K. The impact of sleep amount and sleep quality on glycemic control in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. **Sleep Medicine Reviews**, v. 31, p. 91–101, fev. 2017.

LEOCADIO-MIGUEL, M. A. et al. Latitudinal cline of chronotype. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 5437, 14 dez. 2017.

LEVANDOVSKI, R.; SASSO, E.; HIDALGO, M. P. Chronotype: a review of the advances, limits and applicability of the main instruments used in the literature to assess human phenotype. **Trends in psychiatry and psychotherapy**, v. 35, n. 1, p. 3–11, 2013.

LI, L. et al. Association between Sleep-Disordered Breathing during Pregnancy and Maternal and Fetal Outcomes: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in Neurology**, v. 9, 28 maio 2018.

LINDSAY, R. S.; LOEKEN, M. R. Metformin use in pregnancy: promises and uncertainties. **Diabetologia**, v. 60, n. 9, p. 1612–1619, 2 set. 2017.

LOCKHART, E. M. et al. Obstructive Sleep Apnea in Pregnancy. **Obstetrics & Gynecology**, v. 126, n. 1, p. 93–102, jul. 2015.

LOUATI, K.; BERENBAUM, F. Fatigue in chronic inflammation - a link to pain pathways. **Arthritis Research & Therapy**, v. 17, n. 1, p. 254, 5 dez. 2015.

LOUIS, J. et al. Perinatal Outcomes Associated With Obstructive Sleep Apnea in Obese Pregnant Women. **Obstetrics & Gynecology**, v. 120, n. 5, p. 1085–1092, nov. 2012.

- LU, Q. et al. Sleep disturbances during pregnancy and adverse maternal and fetal outcomes: A systematic review and meta-analysis. **Sleep Medicine Reviews**, v. 58, p. 101436, ago. 2021.
- LUQUE-FERNANDEZ, M. A. et al. Sleep-disordered breathing and gestational diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 36, n. 10, p. 3353–3360, 2013.
- Macrosomia. **Obstetrics & Gynecology**, v. 135, n. 1, p. e18–e35, jan. 2020.
- MAHLBERG, R. et al. Normative data on the daily profile of urinary 6-sulfatoxymelatonin in healthy subjects between the ages of 20 and 84. **Psychoneuroendocrinology**, v. 31, n. 5, p. 634–641, jun. 2006.
- MAHMOUDIRAD, G. et al. The Effects of Benson’s Relaxation Response on Fatigue During Pregnancy: A Two-Group Randomized Controlled Field Trial. **Modern Care Journal**, v. 14, n. 3, 28 jul. 2017.
- MARINO, M. et al. Measuring Sleep: Accuracy, Sensitivity, and Specificity of Wrist Actigraphy Compared to Polysomnography. **Sleep**, v. 36, n. 11, p. 1747–1755, 1 nov. 2013.
- MARTIN-FAIREY, C. A. et al. Pregnancy Induces an Earlier Chronotype in Both Mice and Women. **Journal of Biological Rhythms**, v. 34, n. 3, p. 323–331, 24 jun. 2019.
- MATTOS, A. C. M. T. DE et al. Relationship between sleep disturbances, lipid profile and insulin sensitivity in type 1 diabetic patients: a cross-sectional study. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, 30 mar. 2020.
- MAURIZ, J. L. et al. A review of the molecular aspects of melatonin’s anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives. **Journal of Pineal Research**, v. 54, n. 1, p. 1–14, jan. 2013.
- MCCLUNG, C. A. Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 114, n. 2, p. 222–232, maio 2007.
- MEANDER, L. et al. Physical activity and sedentary time during pregnancy and associations with maternal and fetal health outcomes: an epidemiological study. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 21, n. 1, p. 166, 27 dez. 2021.
- MEDICINE, I. OF M. **Weight Gain During Pregnancy**. Washington, D.C.: National Academies Press, 2009.
- MELO, M. C. et al. Chronotype in bipolar disorder: an 18-month prospective study. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 42, n. 1, p. 68–71, fev. 2020.
- MENDOZA, J.; VANOTTI, G. Circadian neurogenetics of mood disorders. **Cell and Tissue Research**, v. 377, n. 1, p. 81–94, 10 jul. 2019.
- MERIKANTO, I. et al. Associations of chronotype and sleep with cardiovascular diseases and type 2 diabetes. **Chronobiology international**, v. 30, n. 4, p. 470–7, 2 maio 2013.
- MERIKANTO, I. et al. Eveningness associates with smoking and sleep problems among pregnant women. **Chronobiology International**, v. 34, n. 5, 2017.
- MESARWI, O. et al. Sleep Disorders and the Development of Insulin Resistance and Obesity. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 42, n. 3, p. 617–634, set. 2013.
- METZGER, B. E. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. **Diabetes Care**, v. 33, n. 3, p. 676–682, 1 mar. 2010.

- MEURLING, I. J.; SHEA, D. O.; GARVEY, J. F. Obesity and sleep. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, v. 25, n. 6, p. 602–608, nov. 2019.
- MICHELI, K. et al. Sleep Patterns in Late Pregnancy and Risk of Preterm Birth and Fetal Growth Restriction. **Epidemiology**, v. 22, n. 5, p. 738–744, set. 2011.
- MINDELL, J. A.; COOK, R. A.; NIKOLOVSKI, J. Sleep patterns and sleep disturbances across pregnancy. **Sleep medicine**, v. 16, n. 4, p. 483–8, abr. 2015.
- MIRGHANI DIRAR, A.; DOUPIS, J. Gestational diabetes from A to Z. **World Journal of Diabetes**, v. 8, n. 12, p. 489–511, 2017.
- MOLL, U. et al. Pregnancy outcome in women with gestational diabetes – A longitudinal study of changes in demography and treatment modalities. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, v. 99, n. 3, p. 333–340, 22 mar. 2020.
- MONTORO, M. N. et al. Insulin Resistance and Preeclampsia in Gestational Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v. 28, n. 8, p. 1995–2000, 1 ago. 2005.
- MORGAN, D.; TSAI, S. C. Sleep and the Endocrine System. **Critical Care Clinics**, v. 31, n. 3, p. 403–418, jul. 2015.
- MORIN, C. M. et al. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. **Sleep**, v. 34, n. 5, p. 601–8, 1 maio 2011.
- MORIN, C. M. et al. Insomnia disorder. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 1, n. 1, p. 15026, 17 dez. 2015.
- MORTAZAVI, F.; BORZOEI, F. Fatigue in Pregnancy: The validity and reliability of the Farsi Multidimensional Assessment of Fatigue scale. **Sultan Qaboos University Medical Journal [SQUMJ]**, v. 19, n. 1, p. 44, 30 maio 2019.
- MURAKI, I. et al. Nocturnal intermittent hypoxia and the development of type 2 diabetes: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). **Diabetologia**, v. 53, n. 3, p. 481–488, 28 mar. 2010.
- NACAR, G. Relationship between sleep characteristics and depressive symptoms in last trimester of pregnancy. **African Health Sciences**, v. 19, n. 4, p. 2934–2944, 1 jan. 2019.
- NAKAMURA, Y. et al. Changes of serum melatonin level and its relationship to fetoplacental unit during pregnancy. **Journal of Pineal Research**, v. 30, n. 1, p. 29–33, jan. 2001.
- NAUD, K. et al. Is Sleep Disturbed in Pregnancy? **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada**, v. 32, n. 1, p. 28–34, jan. 2010.
- NODINE, P. M.; MATTHEWS, E. E. Common Sleep Disorders: Management Strategies and Pregnancy Outcomes. **Journal of Midwifery & Women's Health**, v. 58, n. 4, p. 368–377, jul. 2013.
- NORBURY, R. Diurnal preference and depressive symptomatology: a meta-analysis. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 12003, 7 dez. 2021.
- NWABUISI, C. R. et al. Poor sleep quality is associated with higher hemoglobin a1c in pregnant women: A pilot observational study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 15, n. 10, 18 out. 2018.
- O'BRIEN, L. M. et al. Hypertension, snoring, and obstructive sleep apnoea during pregnancy: a cohort study. **BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology**, v. 121, n. 13, p. 1685–93, dez. 2014.

O'KEEFFE, M.; ST-ONGE, M.-P. Sleep duration and disorders in pregnancy: implications for glucose metabolism and pregnancy outcomes. **International Journal of Obesity**, v. 37, n. 6, p. 765–770, 4 jun. 2013.

OGILVIE, R. P.; PATEL, S. R. **The Epidemiology of Sleep and Diabetes** **Current Diabetes Reports**, 17 out. 2018. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11892-018-1055-8>>

OHAYON, M. M.; REYNOLDS, C. F. Epidemiological and clinical relevance of insomnia diagnosis algorithms according to the DSM-IV and the International Classification of Sleep Disorders (ICSD). **Sleep Medicine**, v. 10, n. 9, p. 952–960, out. 2009.

OKUN, M. L.; BUYASSE, D. J.; HALL, M. H. Identifying insomnia in early pregnancy: Validation of the Insomnia Symptoms Questionnaire (ISQ) in pregnant women. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 11, n. 6, p. 645–654, 2015.

OPAS, MS, FEBRASGO, S. **Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil**. [s.l: s.n.]. v. 1

PANVATVANICH, S.; LOLEKHA, P. Restless legs syndrome in pregnant Thai women: Prevalence, predictive factors, and natural course. **Journal of Clinical Neurology (Korea)**, v. 15, n. 1, p. 97–101, 2019.

PEARLSTEIN, T. Depression during Pregnancy. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 29, n. 5, p. 754–764, jul. 2015.

PEREZ, K. M. et al. Sleep in Type 1 Diabetes: Implications for Glycemic Control and Diabetes Management. **Current Diabetes Reports**, v. 18, n. 2, p. 5, 5 fev. 2018.

PESCHKE, E.; BÄHR, I.; MÜHLBAUER, E. Melatonin and Pancreatic Islets: Interrelationships between Melatonin, Insulin and Glucagon. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 14, n. 4, p. 6981–7015, 27 mar. 2013.

PLOWS, J. et al. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 11, p. 3342, 26 out. 2018.

POLO-KANTOLA, P. et al. Sleep quality during pregnancy: associations with depressive and anxiety symptoms. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, v. 96, n. 2, p. 198–206, fev. 2017.

PUNJALA-PATEL, A. et al. Early Bird or Night Owl? Investigating the Relationship Between Chronotype and Pregnancy Complications [11L]. **Obstetrics & Gynecology**, v. 135, p. 127S, maio 2020.

RÄIHÄ, T. et al. Evening chronotype is associated with poor work ability and disability pensions at midlife: a Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. **Occupational and Environmental Medicine**, p. oemed-2020-107193, 23 fev. 2021.

REAM, E.; RICHARDSON, A. Fatigue: a concept analysis. **International Journal of Nursing Studies**, v. 33, n. 5, p. 519–529, out. 1996.

REDFERN, K. M. et al. Objectively measured sleep duration and plasma glucose values following an oral glucose tolerance test amongst pregnant women with obesity in the UK. **Sleep Medicine**, v. 59, p. 110–113, jul. 2019.

REITER, R. J. et al. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology. **Human reproduction update**, v. 20, n. 2, p. 293–307, 1 mar. 2014.

REUTRAKUL, S. et al. Sleep Disturbances and Their Relationship to Glucose Tolerance in

- Pregnancy: Table 1. **Diabetes Care**, v. 34, n. 11, p. 2454–2457, 1 nov. 2011.
- REUTRAKUL, S. et al. Associations between nocturnal urinary 6-sulfatoxymelatonin, obstructive sleep apnea severity and glycemic control in type 2 diabetes. **Chronobiology International**, v. 34, n. 3, p. 382–392, 16 mar. 2017.
- REUTRAKUL, S. et al. Lower nocturnal urinary 6-sulfatoxymelatonin is associated with more severe insulin resistance in patients with prediabetes. **Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms**, v. 4, p. 10–16, jan. 2018a.
- REUTRAKUL, S. et al. Short sleep duration and hyperglycemia in pregnancy: Aggregate and individual patient data meta-analysis. **Sleep Medicine Reviews**, v. 40, p. 31–42, ago. 2018b.
- REUTRAKUL, S. et al. Short sleep duration and hyperglycemia in pregnancy: Aggregate and individual patient data meta-analysis. **Sleep Medicine Reviews**, v. 40, p. 31–42, ago. 2018c.
- REUTRAKUL, S.; VAN CAUTER, E. Interactions between sleep, circadian function, and glucose metabolism: implications for risk and severity of diabetes. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1311, n. 1, p. 151–73, 14 abr. 2014.
- REUTRAKUL, S.; VAN CAUTER, E. Sleep influences on obesity, insulin resistance, and risk of type 2 diabetes. **Metabolism**, v. 84, p. 56–66, jul. 2018.
- ROENNEBERG, T.; WIRZ-JUSTICE, A.; MERROW, M. Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. **Journal of biological rhythms**, v. 18, n. 1, p. 80–90, fev. 2003.
- ROMÁN-GÁLVEZ, R. M. et al. Factors associated with insomnia in pregnancy: A prospective Cohort Study. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 221, p. 70–75, fev. 2018.
- ROMERO, R.; BADR, M. S. A role for sleep disorders in pregnancy complications: challenges and opportunities. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 210, n. 1, p. 3–11, jan. 2014.
- RÜGER, M.; SCHEER, F. A. J. L. Effects of circadian disruption on the cardiometabolic system. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 10, n. 4, p. 245–260, 26 dez. 2009.
- RUITER, M. et al. The Daily Rhythm in Plasma Glucagon Concentrations in the Rat Is Modulated by the Biological Clock and by Feeding Behavior. **Diabetes**, v. 52, n. 7, p. 1709–1715, 1 jul. 2003.
- SADEH, A. The role and validity of actigraphy in sleep medicine: An update. **Sleep Medicine Reviews**, v. 15, n. 4, p. 259–267, ago. 2011.
- SALGADO-DELGADO, R. et al. Disruption of circadian rhythms: a crucial factor in the etiology of depression. **Depression research and treatment**, v. 2011, p. 839743, 2011.
- SANTOS, I. S. et al. Validation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) in a sample of mothers from the 2004 Pelotas Birth Cohort Study. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, n. 11, p. 2577–2588, nov. 2007.
- SARBERG, M. et al. Snoring during pregnancy and its relation to sleepiness and pregnancy outcome - a prospective study. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 14, n. 1, p. 15, 13 dez. 2014.
- SATEIA, M. J. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. **Chest**, v. 146, n. 5, p. 1387–1394, nov. 2014.

- SCHMIDT, M. I. et al. Lifestyle INtervention for Diabetes prevention After pregnancy (LINDA-Brasil): Study protocol for a multicenter randomized controlled trial. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 16, n. 1, p. 68, 30 dez. 2016.
- SEDOV, I. D. et al. Sleep quality during pregnancy: A meta-analysis. **Sleep Medicine Reviews**, v. 38, p. 168–176, abr. 2018.
- SHARMA, S. K. et al. Sleep disorders in pregnancy and their association with pregnancy outcomes: a prospective observational study. **Sleep and Breathing**, v. 20, n. 1, p. 87–93, 10 mar. 2016.
- SHEN, S.-Y. et al. Association Between Maternal Hyperglycemia and Composite Maternal-Birth Outcomes. **Frontiers in Endocrinology**, v. 9, n. December, p. 1–7, 2018.
- SILVESTRI, R.; ARICÒ, I. Sleep disorders in pregnancy. **Sleep Science**, v. 12, n. 3, 2019.
- SKOUTERIS, H. et al. Assessing Sleep During Pregnancy. A Study Across Two Time Points Examining the Pittsburgh Sleep Quality Index and Associations with Depressive Symptoms. **Women's Health Issues**, v. 19, n. 1, p. 45–51, 2009.
- SMITH, M. T. et al. Use of Actigraphy for the Evaluation of Sleep Disorders and Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 14, n. 07, p. 1231–1237, 15 jul. 2018.
- SOMERS, V. K. et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/american College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on . **Circulation**, v. 118, n. 10, p. 1080–111, 2 set. 2008.
- SOYDINC, H. E. et al. Circadian Variation of Blood Pressure Is Impaired in Normotensive Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus. **Clinical and Experimental Hypertension**, v. 35, n. 2, p. 128–133, 11 abr. 2013.
- SPIEGEL, K. et al. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. **Journal of Applied Physiology**, v. 99, n. 5, p. 2008–2019, nov. 2005.
- STAMATAKIS, K. A.; PUNJABI, N. M. Effects of Sleep Fragmentation on Glucose Metabolism in Normal Subjects. **Chest**, v. 137, n. 1, p. 95–101, jan. 2010.
- STEWART, R. et al. Insomnia Comorbidity and Impact and Hypnotic Use by Age Group in a National Survey Population Aged 16 to 74 Years. **Sleep**, v. 29, n. 11, p. 1391–1397, nov. 2006.
- SUGAWARA, D. et al. Complications in Infants of Diabetic Mothers Related to Glycated Albumin and Hemoglobin Levels During Pregnancy. **Pediatrics & Neonatology**, v. 57, n. 6, p. 496–500, dez. 2016.
- SUMMA, K. C.; VITATERNA, M. H.; TUREK, F. W. Environmental perturbation of the circadian clock disrupts pregnancy in the mouse. **PloS one**, v. 7, n. 5, p. e37668, 2012.
- SZMUILOWICZ, E. D.; JOSEFSON, J. L.; METZGER, B. E. Gestational Diabetes Mellitus. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 48, n. 3, p. 479–493, set. 2019.
- TAKMAZ, T. et al. Are chronotype and subjective sleep quality associated with preeclampsia and preterm birth? **Biological Rhythm Research**, v. 00, n. 00, p. 1–13, 17 fev. 2020.
- TAMURA, H. et al. Melatonin and pregnancy in the human. **Reproductive Toxicology**, v. 25, n. 3, p. 291–303, abr. 2008.
- TANTRAKUL, V. et al. Screening of Obstructive Sleep Apnea during Pregnancy: Differences

- in Predictive Values of Questionnaires across Trimesters. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 11, n. 02, p. 157–163, 15 fev. 2015.
- TANTRAKUL, V. et al. Performance of screening questionnaires for obstructive sleep apnea during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. **Sleep Medicine Reviews**, v. 36, p. 96–106, dez. 2017.
- TASALI, E. et al. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 105, n. 3, p. 1044–1049, 22 jan. 2008.
- TOSINI, G. et al. The circadian clock system in the mammalian retina. **BioEssays**, v. 30, n. 7, p. 624–633, jul. 2008.
- TRANQUILLI, A. L. et al. Circadian melatonin concentration rhythm is lost in pregnant women with altered blood pressure rhythm. **Gynecological Endocrinology**, v. 18, n. 3, p. 124–129, 7 jan. 2004.
- TRAVIS, R. C. et al. Reproducibility over 5 years of measurements of 6-sulphatoxymelatonin in urine samples from postmenopausal women. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, v. 12, n. 8, p. 806–8, ago. 2003.
- TRENKWALDER, C. et al. Comorbidities, treatment, and pathophysiology in restless legs syndrome. **The Lancet Neurology**, v. 17, n. 11, p. 994–1005, nov. 2018.
- TRUJILLO, J. et al. Impact of the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria for gestational diabetes. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 108, n. 2, p. 288–295, maio 2015.
- TSAI, S.-Y. et al. Sleep Disturbances and Symptoms of Depression and Daytime Sleepiness in Pregnant Women. **Birth**, v. 43, n. 2, p. 176–183, jun. 2016.
- TSUNO, N.; BESSET, A.; RITCHIE, K. Sleep and Depression. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 66, n. 10, p. 1254–1269, 15 out. 2005.
- TUFIK, S. et al. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. **Sleep Medicine**, v. 11, n. 5, p. 441–446, maio 2010.
- TWEDT, R. et al. Sleep Duration and Blood Glucose Control in Women With Gestational Diabetes Mellitus. **Obstetrics & Gynecology**, v. 126, n. 2, p. 326–331, ago. 2015.
- URBÁN, R.; MAGYARÓDI, T.; RIGÓ, A. Morningness-Eveningness, Chronotypes and Health-Impairing Behaviors in Adolescents. **Chronobiology International**, v. 28, n. 3, p. 238–247, abr. 2011.
- USUDA, K. et al. Optimal cut-off score of the Edinburgh Postnatal Depression Scale for major depressive episode during pregnancy in Japan. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 71, n. 12, p. 836–842, dez. 2017.
- VALDERRAMAS, S.; FERES, A. C.; MELO, A. Reliability and validity study of a Brazilian-Portuguese version of the fatigue severity scale in Parkinson's disease patients. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 70, n. 7, p. 497–500, jul. 2012.
- VGONTZAS, A. N. et al. Insomnia with Short Sleep Duration and Mortality: The Penn State Cohort. **Sleep**, v. 33, n. 9, p. 1159–1164, set. 2010.
- VILLAR, J. et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st

- Project. **Lancet (London, England)**, v. 384, n. 9946, p. 857–68, 6 set. 2014.
- VON SCHANTZ, M. et al. Distribution and heritability of diurnal preference (chronotype) in a rural Brazilian family-based cohort, the Baependi study. **Scientific Reports**, v. 5, n. 1, p. 9214, 18 ago. 2015.
- WALIA, H. K.; MEHRA, R. Practical aspects of actigraphy and approaches in clinical and research domains. In: [s.l.: s.n.]. p. 371–379.
- WARD, B. A. Pregnancy-Related Sleep Disturbances and Sleep Disorders. In: **Clinical Handbook of Insomnia**. Cham: Springer International Publishing, 2017. p. 159–180.
- WEI, W.; ZHANG, X. Expression of ADP and TNF- α in patients with gestational diabetes mellitus and its relationship with pregnancy outcomes. **Experimental and therapeutic medicine**, v. 20, n. 3, p. 2184–2190, 29 set. 2020.
- WOODY, C. A. et al. A systematic review and meta-regression of the prevalence and incidence of perinatal depression. **Journal of Affective Disorders**, v. 219, p. 86–92, set. 2017.
- WRIGHT. Influence of weeks of circadian misalignment on leptin levels. **Nature and Science of Sleep**, v. 2, p. 9, dez. 2009.
- WRIGHT, K. P. et al. Influence of sleep deprivation and circadian misalignment on cortisol, inflammatory markers, and cytokine balance. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 47, p. 24–34, jul. 2015.
- XIA, W. et al. Glucose Fluctuations Are Linked to Disrupted Brain Functional Architecture and Cognitive Impairment. **Journal of Alzheimer's Disease**, p. 1–11, 11 fev. 2020.
- XU, J. et al. Maternal Circulating Concentrations of Tumor Necrosis Factor-Alpha, Leptin, and Adiponectin in Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. **The Scientific World Journal**, v. 2014, p. 1–12, 2014.
- XU, J.; HUANG, L.; SUN, G.-P. Urinary 6-sulfatoxymelatonin level and breast cancer risk: systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 5353, 13 dez. 2017.
- XU, Y.-H. et al. Association between sleep duration during pregnancy and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. **Sleep Medicine**, v. 52, p. 67–74, dez. 2018a.
- XU, Y.-H. et al. Association between sleep duration during pregnancy and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. **Sleep Medicine**, v. 52, p. 67–74, dez. 2018b.
- YANG, Z. et al. Association between adverse perinatal outcomes and sleep disturbances during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. **The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians**, p. 1–9, 13 jan. 2020.
- YANTO, T. A. et al. Nightmare and Abnormal Dreams: Rare Side Effects of Metformin? **Case Reports in Endocrinology**, v. 2018, p. 1–3, 2018.
- YOUNG, M. E.; BRAY, M. S. Potential role for peripheral circadian clock dyssynchrony in the pathogenesis of cardiovascular dysfunction. **Sleep Medicine**, v. 8, n. 6, p. 656–667, set. 2007.
- YU, J. H. et al. Evening chronotype is associated with metabolic disorders and body composition in middle-aged adults. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 100, n. 4, p. 1494–502, abr. 2015.
- ZENG, K. et al. The reduction in circulating levels of melatonin may be associated with the

development of preeclampsia. **Journal of Human Hypertension**, v. 30, n. 11, p. 666–671, 2 nov. 2016.

ZHU, B. et al. Sleep quality and gestational diabetes in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. **Sleep Medicine**, v. 67, p. 47–55, mar. 2020.

ZHU, Y.; ZHANG, C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. **Current diabetes reports**, v. 16, n. 1, p. 7, 7 jan. 2016.

ZOU, D. et al. Validation a Portable Monitoring Device for Sleep Apnea Diagnosis in a Population Based Cohort Using Synchronized Home Polysomnography. **Sleep**, v. 29, n. 3, p. 367–374, mar. 2006.

ANEXO A
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
ALTERAÇÕES DO SONO E DO RITMO CIRCADIANO EM PACIENTES COM
DIABETES GESTACIONAL

Você está sendo convidada a participar do estudo de avaliação da qualidade do sono e distúrbios do ritmo circadiano em **mulheres grávidas com Diabetes Gestacional**, um estudo em que pretende avaliar a presença de distúrbios do sono e do ritmo circadiano na gravidez em mulheres com diabetes e o quanto estes distúrbios podem influenciar os desfechos clínicos e obstétricos da sua gestação, ou seja: de alguma forma prejudicar o bom andamento da gravidez.

Antes de concordar em participar da pesquisa, é muito importante compreender as informações e instruções contidas neste documento. Os pesquisadores vão responder todas as suas dúvidas antes da sua decisão.

Sua participação é totalmente **VOLUNTÁRIA. NÃO É OBRIGATÓRIA.**

1- Por que a Sra. foi selecionada? Você foi convidada a participar deste estudo por que tem o diagnóstico de diabetes gestacional.

2- O que o estudo pretende investigar? O estudo pretende investigar como é a qualidade do sono em mulheres grávidas com este diagnóstico de DMG e estudar se alterações no ritmo circadiano da pressão arterial. Avaliar também se ter uma boa ou má qualidade do sono pode potencializar os riscos de complicações da gestação em mulheres que já tem um risco aumentado de problemas na gestação. Pretendemos também avaliar potenciais benefícios de uma melhora da qualidade do sono nestas pacientes.

3- O estudo será realizado enquanto a Sra. está grávida. Algumas informações serão colhidas do seu prontuário após a gestação, no período pós-parto.

4- O que eu preciso fazer agora? Sua participação agora envolverá:

1. Responder questionários com dados de identificação e contato, bem como aspectos de saúde, hábitos de vida (alimentação e atividade física) e características sócio-econômicas.

2. Responder a questionários de avaliações sobre características e hábitos do sono e sonolência durante o dia. Estes questionários foram planejados para avaliar aspectos importantes do seu sono, e já foram testados em outros estudos e validados para este fim.

3. Você poderá também ser orientada a usar um aparelho chamado ACTÍGRAFO, parecido com um relógio, que deverá ser usado em seu punho, para registrar o seu período de repouso e atividade. Este aparelho será usado por 7 dias, e você deverá retirar para o banho. Deverá também diariamente preencher um diário do sono.

4. Caso em sua avaliação seja observado a presença de distúrbios do sono, a Sra. Poderá ser convidada a realizar um outro exame que apresenta uma maior precisão sobre as características do seu sono e a sua oxigenação e os batimentos cardíacos durante o sono, que é a Polissonografia. Para a realização deste exame a sua permanência no laboratório deverá ser de até 14 horas, chegando as 16 horas e sendo necessário pernoitar no laboratório. Neste período você terá disponível um ambiente com cama, TV e banheiro. Durante este período você poderá conversar ao telefone, assistir TV, ler, ir ao banheiro ou alimentar-se. Este procedimento será realizado sem custos adicionais para você.

5. Você poderá ser solicitada a fazer um exame que irá monitorar a sua pressão arterial por 24 horas, a monitorização ambulatorial da pressão arterial, chamada de MAPA. É um método de medição automática da pressão arterial realizada através de um dispositivo colocado na cintura do paciente que infla uma bolsa de borracha, chamada de manguito, instalada em seu

braço. As medidas da pressão arterial são feitas a cada 15 ou 20 minutos durante o dia e a cada 20 ou 30 minutos no período da noite, sendo este processo semelhante ao realizado durante as consultas médicas. As medidas são armazenadas neste dispositivo e transferidas posteriormente a um programa de computador que permite a análise dos dados coletados. O MAPA deverá ter uma duração mínima de 21 horas. Durante o dia do exame, você deverá manter suas atividades habituais como trabalhar, dirigir, atividades domésticas, etc.

5. Responder a ligações telefônicas breves para saber como está a sua gravidez, para poder ter notícias da Sra. logo após o parto.

6. Verificar como está a sua glicemia e sua saúde após o parto. Para tanto, será feita um teste oral de tolerância à glicose (TOTG), que é um teste que envolve ingerir uma quantidade padrão de líquido açucarado seguido de coleta de aproximadamente 7ml de sangue. No mesmo momento, a Sra. responderá um novo questionário com informações sobre como e quando foi o seu parto, e como nasceu o seu bebê.

5-Eu posso desistir do estudo?

Sim, você pode se retirar a qualquer momento, sem nenhum tipo de custo. O seu tratamento será feito independente da sua participação no estudo.

1.

6-Que benefícios eu posso ganhar da pesquisa?

As informações colhidas sobre a qualidade do sono, alterações no ritmo circadiano e no ritmo da pressão arterial em gestantes com diabetes, irão contribuir para o entendimento dos fatores que levam ao desenvolvimento de complicações maternas e fetais no DMG e ajudar na prevenção de desfechos adversos nesta população. Além do mais, a Sra. Será informada sobre todas as informações colhidas no estudo, como a sua qualidade de sono e sobre o comportamento da sua pressão arterial, e estará contribuindo para o acompanhamento cada vez melhor das mulheres com diabetes durante a gestação. Sua Participação no estudo é voluntária: não existe qualquer forma de pagamento por sua participação, assim como também sua participação no estudo não será cobrada por nenhum serviço ou atividade decorrente dos procedimentos do estudo.

7- Que riscos eu posso correr?

RISCOS E POSSÍVEIS REAÇÕES À COLETA DE SANGUE: você recebeu informações de que todas as coletas de sangue serão realizadas com material descartável; portanto, sem riscos de contaminação. Também foi avisada que, em algumas pessoas, pode aparecer algum hematoma no local da retirada do sangue, que desaparecerá no prazo máximo de uma semana e não tem necessidade de atenção ou cuidado especial.

RISCOS E POSSÍVEIS REAÇÕES AOS EXAMES DE ACTIGRAFIA, POLISSONOGRAFIA E MAPA: O exame de Actigrafia ou a Polissonografia não acarreta nenhum risco, apenas pode sentir um pouco de desconforto por estar usando o aparelho. A MAPA é um exame seguro e praticamente isento de complicações. O desconforto no braço, geralmente tolerável, e dificuldade para dormir, costumam ser as queixas mais frequentes relacionadas à realização da MAPA.

RISCOS E POSSÍVEIS REAÇÕES AO RESPONDER OS QUESTIONÁRIOS: Os questionários sobre a qualidade do sono e ritmo circadiano serão aplicados durante o período que você está esperando para ser atendido em sua consulta de rotina na unidade. Não será necessário deslocamento extra e nem causam desconforto. Um pesquisador estará ao seu lado para lhe auxiliar caso tenha dificuldades.

CONSENTIMENTO: foram claras as informações sobre este estudo, todas registradas neste Termo de consentimento. Os investigadores responderam a todas as perguntas. Portanto, se você concorda em participar do estudo, este Termo de Consentimento deverá ser assinado.

Salientamos que todas as **INFORMAÇÕES DE IDENTIFICAÇÃO PESSOAL FORNECIDAS** serão **CONFIDENCIAIS** e de conhecimento apenas dos pesquisadores responsáveis e de autoridades regulatórias. As pessoas participantes da pesquisa não serão identificadas em nenhum momento, mesmo quando os resultados desta pesquisa forem divulgados em qualquer formato de comunicação.

Ao assinar esse termo você estará permitindo acesso aos dados registrados em seus prontuários médicos, sendo que sua identidade será mantida em sigilo absoluto em todas as etapas do estudo, e apenas os dados relevantes para este estudo serão utilizados exclusivamente para fins científicos.

Você receberá uma via deste Termo onde consta o telefone e o endereço institucional do pesquisador principal e do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e/ou sua participação, agora ou a qualquer momento.

ATENÇÃO: Se você tiver alguma consideração ou dúvida, sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFC/PROPESQ: Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo, fone: 3366-8344/46. (Horário: 08:00-12:00 horas de segunda a sexta-feira). O CEP/UFC/PROPESQ é a instância da Universidade Federal do Ceará responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

Consinto em participar

Nome do participante: _____

ASSINATURA: _____ DATA: ____ / ____ / ____

DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIDADE DO INVESTIGADOR:

Expliquei a natureza, objetivos, riscos e benefícios deste estudo. Coloquei-me à disposição para perguntas e as respondi em sua totalidade. O participante compreendeu minha explicação e aceitou, sem imposições, assinar este consentimento. Tenho como compromisso utilizar os dados e o material coletado para a publicação de relatórios e artigos científicos referentes a essa pesquisa. Se o participante tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFC/PROPESQ: Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo, fone: 3366-8344/46.

Pesquisador responsável local:

Instituição: Centro integrado de Diabetes do Estado do Ceará

Endereço: Rua Silva Paulet, 2406 Telefone: 3101-1541

Nome do Pesquisador Coordenador do Projeto: Cristina Figueiredo Sampaio Façanha

Telefones: (85) 999823084

ASSINATURA DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

ANEXO B
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO SONO E RITMO CIRCADIANO EM
GESTANTES SAUDÁVEIS ACOMPANHADAS EM UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE
NO MUNICÍPIO DE FORTALEZA

Você está sendo convidada a participar do estudo de avaliação da qualidade do sono e distúrbios do ritmo circadiano em mulheres grávidas saudáveis, um estudo em que pretende avaliar a presença de distúrbios do sono e do ritmo circadiano na gravidez em mulheres saudáveis e o quanto estes distúrbios podem influenciar os desfechos clínicos e obstétricos da sua gestação, ou seja: de alguma forma prejudicar o bom andamento da gravidez.

Antes de concordar em participar da pesquisa, é muito importante compreender as informações e instruções contidas neste documento. Os pesquisadores vão responder todas as suas dúvidas antes da sua decisão.

Sua participação é totalmente **VOLUNTÁRIA. NÃO É OBRIGATÓRIA.**

1- Por que a Sra. foi selecionada? Você foi convidada a participar deste estudo por que você faz parte do grupo de gestantes saudáveis.

2- O que o estudo pretende investigar? O estudo pretende investigar como é a qualidade do sono em mulheres grávidas saudáveis e estudar o padrão do ritmo circadiano nesta população. Vamos avaliar também se ter uma boa ou má qualidade do sono pode aumentar os riscos de complicações da gestação e os potenciais benefícios de uma melhora da qualidade do sono durante a gravidez.

3- O estudo será realizado enquanto a Sra. está grávida?

4- O que eu preciso fazer agora? Sua participação agora envolverá:

1. Responder questionários com dados de identificação e contato, bem como aspectos de saúde, hábitos de vida (alimentação e atividade física) e características sócioeconômicas.
2. Responder a questionários de avaliações sobre características e hábitos do sono e sonolência durante o dia. Estes questionários foram planejados para avaliar aspectos importantes do seu sono, e já foram testados em outros estudos e validados para este fim.

5-Eu posso desistir do estudo?

Sim, você pode se retirar a qualquer momento, sem nenhum tipo de custo. O seu tratamento será feito independente da sua participação no estudo.

6-Que benefícios eu posso ganhar da pesquisa?

As informações colhidas sobre a qualidade do sono, alterações no ritmo circadiano em gestantes, irão contribuir para o entendimento dos fatores que levam ao desenvolvimento de complicações maternas e fetais e ajudar na prevenção de desfechos adversos nesta população. Além do mais, a Sra. será informada sobre todas as informações colhidas no estudo, como a sua qualidade de sono, e estará contribuindo para o acompanhamento cada vez melhor das mulheres durante a gestação. Sua participação no estudo é voluntária: não existe qualquer forma de pagamento por sua contribuição, assim como também sua participação no estudo não será cobrada por nenhum serviço ou atividade decorrente dos procedimentos do estudo.

7- Que riscos eu posso correr?

RISCOS E POSSÍVEIS REAÇÕES AO RESPONDER OS QUESTIONÁRIOS: Os questionários sobre a qualidade do sono e ritmo circadiano serão aplicados durante o período que você está esperando para ser atendido em sua consulta de rotina na unidade. Não será necessário deslocamento extra, porém o tempo necessário para responder os questionários pode causar desconforto. Um pesquisador estará ao seu lado para lhe auxiliar caso tenha dificuldades.

CONSENTIMENTO: foram claras as informações sobre este estudo, todas registradas neste Termo de consentimento. Os investigadores responderam a todas as perguntas. Portanto, se você concorda em participar do estudo, este Termo de Consentimento deverá ser assinado.

Salientamos que todas as **INFORMAÇÕES DE IDENTIFICAÇÃO PESSOAL FORNECIDAS** serão **CONFIDENCIAIS** e de conhecimento apenas dos pesquisadores responsáveis e de autoridades regulatórias. As pessoas participantes da pesquisa não serão identificadas em nenhum momento, mesmo quando os resultados desta pesquisa forem divulgados em qualquer formato de comunicação.

Ao assinar esse termo você estará permitindo acesso aos dados registrados em seus prontuários médicos, sendo que sua identidade será mantida em sigilo absoluto em todas as etapas do estudo, e apenas os dados relevantes para este estudo serão utilizados exclusivamente para fins científicos.

Você receberá uma via deste Termo onde consta o telefone e o endereço institucional do pesquisador principal e do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e/ou sua participação, agora ou a qualquer momento. **ATENÇÃO:** Se você tiver alguma consideração ou dúvida, sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Unichristus (CEP/UniChristus – Rua João Adolfo Gurgel, 133, Papicu – Cep: 60190-060 – Fone: (85) 3265-6668) responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

Consinto em participar

Nome do participante: _____

ASSINATURA: _____ DATA: ____ / ____ / ____

DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIDADE DO INVESTIGADOR:

Expliquei a natureza, objetivos, riscos e benefícios deste estudo. Coloquei-me à disposição para perguntas e as respondi em sua totalidade. O participante compreendeu minha explicação e aceitou, sem imposições, assinar este consentimento. Tenho como compromisso utilizar os dados e o material coletado para a publicação de relatórios e artigos científicos referentes a essa pesquisa.

Se o participante tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Unichristus, CEP/UniChristus – Rua João Adolfo Gurgel, 133, Papicu – Cep: 60190-060 – Fone: (85) 3265-6668.

Pesquisador responsável local:

 Nome do Pesquisador Coordenador do Projeto:
 Cristina Figueiredo Sampaio Façanha
 Telefones: (85) 999823084

ASSINATURA DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

ANEXO C
QUESTIONARIO SOCIODEMOGRAFICO
ALTERAÇÕES DO SONO E DO RITMO CIRCADIANO EM PACIENTES COM
DIABETES GESTACIONAL

Data da Entrevista:

Nome Completo:

Idade: _____ Data de nascimento: ___/___/___ Telefone de Contato: _____

Tinha diabetes antes de engravidar: Não _____ Sim _____ (Se sim, interromper a entrevista)

Quantos anos de estudo na escola a Sra. completou?

__ Não estudou

__ Estudou até 4 anos

__ Estudou até 8 anos

__ Nivel Superior

Faz Alguma Atividade física em seu tempo livre: S () N ()

Caminha para ir ao trabalho ou deixar os filhos na escola ou outra semelhante na sua rotina diária? S () N ()

Qual a renda familiar? _____ salários (aproximado: _____) Não Informado ()

Está empregado(a)? () Sim () Não

ESTADO CIVIL: Casada () Solteira () Mora com o companheiro ()

Tem um relacionamento fixo () sim () Não no momento () Nunca teve

Peso Atual:

Peso antes da gravidez:

Altura:

Data da última menstruação -DUM(carteirinha):

Data provável do parto (de acordo com a carteirinha/prontuário): ___/___/___

Idade gestacional na primeira USG: Semanas _____ dias _____ Data: ___/___/___

G __ P __ A __

Semanas completas de gestação Hoje:

Data do exame diagnóstico de diabetes gestacional:

Glicemia Jejum:

Qual o tratamento que você faz para o diabetes na gravidez?

() Insulina

() Metformina/Glifage

Controle Alimentar

Nenhum

Alguma vez um médico lhe informou que a Sra. tem pressão alta: sim não

Qual(is) remédio(s) usa: _____

Alguma vez um médico lhe informou que a Sra Tem colesterol alto sim não

Qual(is) remédio(s) usa: _____

Alguma vez um médico lhe informou que a Sra tem asma ou outras doenças respiratórias?

sim não Qual(is) remédio(s) usa: _____

Alguém já falou que você tem ronco quando está dormindo durante a gestação?

Não raramente Frequentemente

Tem dormências nos pés? sim não

Tem quentura nos pés? sim não

Algumas vezes sente uma necessidade de mover as pernas? Sim Não

Quando está de repouso? Sim Não

Esta sensação melhora quando se movimenta? Sim Não

Piora no final do dia ou a noite? Sim Não

Estes sintomas já aconteceram em algum período antes da gestação? Sim Não

Estes sintoma é diferente de uma câimbra, ou desconforto de posição, ou da sensação de pernas inchadas? Sim Não

Alguma vez um médico lhe informou que você tinha depressão/ansiedade? sim não

Tinha Insônia ou dificuldade de Dormir antes da gestação? sim não

Você faz teste de glicemia capilar ou “ponta de dedo” para ver a glicose? Sim Não

Quantas vezes por dia? Menos de 1 1 2 3 4 Mais de 4 Não Informado

Você fuma? Não Sim Quanto? até 5 até 15 1 maço ou mais

Você Toma café? Não Sim Quanto? 1 xícara 2 Xícaras 3 ou mais xícaras

Horário: Só de manhã manhã e tarde Noite Qualquer horário

ANEXO D
QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO - GESTANTES RISCO HABITUAL

Data da Entrevista:

UBS:

Nome Completo:

Idade: _____ Data de nascimento: ___/___/___ Telefone de Contato: _____

Você tem diabetes ou pressão alta: Não _____ Sim _____ (Se sim, agradecer a participação e interromper a entrevista)

Até que ano da escola a Sra. completou?

 Não estudou Estudou até 4 anos Estudou até 8 anos Nível Superior

Faz alguma atividade física em seu tempo livre: S () N ()

Caminha para ir ao trabalho ou deixar os filhos na escola ou outra semelhante na sua rotina diária? S () N ()

Qual a renda familiar? _____ salários (aproximado: _____) Não Informado ()

Está empregado(a)? () Sim () Não

ESTADO CIVIL: Casada () Solteira () Mora com o companheiro ()

Tem um relacionamento Fixo () sim () Não no momento () Nunca teve

Peso Atual:

Peso antes da gravidez:

Altura:

Data da última menstruação – DUM (carteirinha):

Data provável do parto (de acordo com a carteirinha/prontuário): ___/___/___

Idade gestacional na primeira USG: Semanas _____ dias _____ Data: ___/___/___

G ___ P ___ A ___

Semanas completas de gestação Hoje:

Você já fez algum exame para saber se tem diabetes gestacional ou alguma alteração no açúcar do sangue? S () N ()

SE você observar que o exame da paciente preenche diagnóstico de diabetes gestacional, oriente sobre discutir com o seu médico sobre o exame, agradeça e suspenda a entrevista.

Glicemia de jejum _____ (data) VER NO CARTÃO DA GESTANTE

Teste de Tolerância a glicose oral: DATA:

Glicemia Jejum:

Intercorrências na gestação atual? () Sim () Não VER NO CARTÃO DA GESTANTE

• Se sim, qual: _____

Você tem algum problema de saúde? () sim () Não:

Se Sim, Quais: _____

Medicações em uso na gravidez:

Alguma vez um médico lhe informou que a Sra. tem pressão alta: () sim () não

Qual(is) remédio(s) usa: _____

Alguma vez um médico lhe informou que a Sra. tem colesterol alto () sim () não

Qual(is) remédio(s) usa: _____

Alguma vez um médico lhe informou que a Sra. tem asma ou outras doenças respiratórias?

() sim () não Qual(is) remédio(s) usa: _____

Alguém já falou que você tem ronco quando está dormindo durante a gestação?

() Não () raramente () Frequentemente

Tem dormências nos pés? () sim () não

Tem quentura nos pés? () sim () não

Algumas vezes sente uma necessidade de mover as pernas? () Sim () Não

Quando está de repouso? () Sim () Não

Esta sensação melhora quando se movimenta? () Sim () Não

Piora no final do dia ou a noite? () Sim () Não

Alguma vez um médico informou que você tinha depressão/ansiedade? () sim () não

Tinha Insônia ou dificuldade de Dormir antes da gestação? () sim () não

Você fuma? () Não () Sim Quanto? () até 5 () até 15 () 1 maço ou mais

Você toma café? () Não () Sim Quanto? () 1 xícara () 2 Xícaras () 3 ou mais xícaras

Horário: () Só de manhã () manhã e tarde () Noite () Qualquer horário

ANEXO E
ESCALA DE PITTSBURGH PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO SONO

As questões seguintes referem-se aos seus hábitos de sono **durante o mês passado**.

Suas respostas devem demonstrar, de 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

<input type="checkbox"/> nunca no mês passado <input type="checkbox"/> uma ou duas vezes por semana <input type="checkbox"/> menos de uma vez por semana <input type="checkbox"/> três ou mais vezes por semana	<input type="checkbox"/> nunca no mês passado <input type="checkbox"/> uma ou duas vezes por semana <input type="checkbox"/> menos de uma vez por semana <input type="checkbox"/> três ou mais vezes por semana
--	--
 - b. Despertou no meio da noite ou de madrugada

<input type="checkbox"/> nunca no mês passado <input type="checkbox"/> uma ou duas vezes por semana <input type="checkbox"/> menos de uma vez por semana <input type="checkbox"/> três ou mais vezes por semana	<input type="checkbox"/> nunca no mês passado <input type="checkbox"/> uma ou duas vezes por semana <input type="checkbox"/> menos de uma vez por semana <input type="checkbox"/> três ou mais vezes por semana
--	--
 - c. Teve que levantar à noite para ir ao banheiro

<input type="checkbox"/> nunca no mês passado <input type="checkbox"/> uma ou duas vezes por semana <input type="checkbox"/> menos de uma vez por semana <input type="checkbox"/> três ou mais vezes por semana	<input type="checkbox"/> nunca no mês passado <input type="checkbox"/> uma ou duas vezes por semana <input type="checkbox"/> menos de uma vez por semana <input type="checkbox"/> três ou mais vezes por semana
--	--
 - d. Não conseguia respirar de forma satisfatória

<input type="checkbox"/> nunca no mês passado <input type="checkbox"/> uma ou duas vezes por semana <input type="checkbox"/> menos de uma vez por semana <input type="checkbox"/> três ou mais vezes por semana	<input type="checkbox"/> nunca no mês passado <input type="checkbox"/> uma ou duas vezes por semana <input type="checkbox"/> menos de uma vez por semana <input type="checkbox"/> três ou mais vezes por semana
--	--
 - e. Tossia ou roncava alto

<input type="checkbox"/> nunca no mês passado <input type="checkbox"/> uma ou duas vezes por semana <input type="checkbox"/> menos de uma vez por semana	<input type="checkbox"/> nunca no mês passado <input type="checkbox"/> uma ou duas vezes por semana <input type="checkbox"/> menos de uma vez por semana <input type="checkbox"/> três ou mais vezes por semana
--	--
 - f. Sentia muito frio

<input type="checkbox"/> nunca no mês passado <input type="checkbox"/> uma ou duas vezes por semana <input type="checkbox"/> menos de uma vez por semana <input type="checkbox"/> três ou mais vezes por semana	<input type="checkbox"/> nunca no mês passado <input type="checkbox"/> uma ou duas vezes por semana <input type="checkbox"/> menos de uma vez por semana <input type="checkbox"/> três ou mais vezes por semana
--	--
 - g. Sentia muito calor

<input type="checkbox"/> nunca no mês passado <input type="checkbox"/> uma ou duas vezes por semana <input type="checkbox"/> menos de uma vez por semana <input type="checkbox"/> três ou mais vezes por semana	<input type="checkbox"/> nunca no mês passado <input type="checkbox"/> uma ou duas vezes por semana <input type="checkbox"/> menos de uma vez por semana <input type="checkbox"/> três ou mais vezes por semana
--	--
 - h. Tinha sonhos ruins

<input type="checkbox"/> nunca no mês passado <input type="checkbox"/> uma ou duas vezes por semana <input type="checkbox"/> menos de uma vez por semana <input type="checkbox"/> três ou mais vezes por semana	<input type="checkbox"/> nunca no mês passado <input type="checkbox"/> uma ou duas vezes por semana <input type="checkbox"/> menos de uma vez por semana <input type="checkbox"/> três ou mais vezes por semana
--	--
 - i. Tinha dor

<input type="checkbox"/> nunca no mês passado <input type="checkbox"/> uma ou duas vezes por semana <input type="checkbox"/> menos de uma vez por semana	<input type="checkbox"/> nunca no mês passado <input type="checkbox"/> uma ou duas vezes por semana <input type="checkbox"/> menos de uma vez por semana <input type="checkbox"/> três ou mais vezes 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

ANEXO F
ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

- Procure separar da condição de sentir-se simplesmente cansado. Responda pensando no seu modo de vida nas últimas semanas.

Mesmo que você não tenha passado por alguma destas situações recentemente, tente avaliar como você se comportaria frente a elas.

Qual é a “chance” de você “cochilar” ou adormecer nas situações apresentadas a seguir:
Utilize a escala apresentada a seguir:

0 – Nenhuma chance de cochilar

	0	1	2	3
Sentado e lendo				
Vendo televisão				
Sentado em algum lugar público sem atividade (sala de espera, cinema, teatro, reunião)				
Como passageiro de trem, carro ou ônibus andando 1 hora sem parar quando as circunstâncias permitem				
Sentado e conversando com alguém				
Sentado calmamente, após um almoço sem álcool				
Deitado para descansar a tarde quando as circunstâncias permitem				
Se tiver de carro, enquanto para por alguns minutos no trânsito intenso				
TOTAL:				

1 – Pequena chance de cochilar
2 – Moderada chance de cochilar
3 – Alta chance de cochilar

ANEXO G



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Departamento
de Psicobiologia



ÍNDICE DE GRAVIDADE DE INSÔNIA

Prontuário:

Nome: _____ Idade: _____ Data: ____/____/____

1. Por favor, avalie a gravidade atual da sua insônia (por exemplo, nas duas últimas semanas) em relação a:

a) Dificuldade em pegar no sono

Nenhuma	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
0	1	2	3	4

b) Dificuldade em manter o sono

Nenhuma	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
0	1	2	3	4

c) Problema de despertar muito cedo

Nenhum	Leve	Moderado	Grave	Muito grave
0	1	2	3	4

2. Quanto você está satisfeito ou insatisfeito com o padrão atual de seu sono?

Muito satisfeito	Satisfeito	Indiferente	Insatisfeito	Muito insatisfeito
0	1	2	3	4

3. Em que medida você considera que seu problema de sono interfere nas suas atividades diurnas (por exemplo: fadiga diária, habilidade para trabalhar/ executar atividades diárias, concentração, memória, humor, etc.)

Não interfere	Interfere um pouco	Interfere de algum modo	Interfere muito	Interfere extremamente
0	1	2	3	4

4. Quanto você acha que os outros percebem que o seu problema de sono atrapalha sua qualidade de vida?

Não percebem	Percebem um pouco	Percebem de algum modo	Percebem muito	Percebem extremamente
0	1	2	3	4

5. O quanto você está preocupado/ estressado com o seu problema de sono?

Não estou preocupado	Um pouco preocupado	De algum modo preocupado	Muito preocupado	Extremamente preocupado
0	1	2	3	4

ANEXO H
EDINBURGH POSTNATAL DEPRESSION SCALE (EPDS)

- Você está gestante, e gostaríamos de saber como você está se sentindo nos últimos sete dias e não apenas hoje:

1. Eu tenho sido capaz de rir e achar graça das coisas

Como eu sempre fiz

Não tanto quanto antes

Sem dúvida, menos que antes

De jeito nenhum

2. Eu sinto prazer quando penso no que está por acontecer em meu dia-a-dia

Como sempre senti

Talvez, menos que antes

Com certeza menos

De jeito nenhum

3. Eu tenho me culpado sem necessidade quando as coisas saem erradas

Sim, na maioria das vezes

Sim, algumas vezes

Não muitas vezes

Não, nenhuma vez

4. Eu tenho me sentido ansiosa ou preocupada sem uma boa razão

Não, de maneira alguma

Pouquíssimas vezes

Sim, algumas vezes

Sim, muitas vezes

5. Eu tenho me sentido assustada ou em pânico sem um bom motivo

Sim, muitas vezes

Sim, algumas vezes

Não muitas vezes

Não, nenhuma vez

6. Eu tenho me sentido esmagada pelas tarefas e acontecimentos do meu dia-a-dia

Sim. Na maioria das vezes eu não consigo lidar bem com eles

Sim. Algumas vezes não consigo lidar bem como antes

Não. Na maioria das vezes consigo lidar bem com eles

Não. Eu consigo lidar com eles tão bem quanto antes

7. Eu tenho me sentido tão infeliz que eu tenho tido dificuldade de dormir

Sim, na maioria das vezes

Sim, algumas vezes

Não muitas vezes

Não, nenhuma vez

8. Eu tenho me sentido triste ou arrasada

Sim, na maioria das vezes

Sim, muitas vezes

Não muitas vezes

Não, de jeito nenhum

9. Eu tenho me sentido tão infeliz que eu tenho chorado

Sim, quase todo o tempo

Sim, muitas vezes

De vez em quando

Não, nenhuma vez

10. A idéia de fazer mal a mim mesma passou por minha cabeça

Sim, muitas vezes, ultimamente

Algumas vezes nos últimos dias

Pouquíssimas vezes, ultimamente

Nenhuma vez

ANEXO I
QUESTIONÁRIO DE ESCALA DE ESTADO FUNCIONAL
FATIGUE SEVERITY SCALE (FSS)

NOME:

Prontuário:

DATA:

Instruções: “Farei agora 9 afirmações. Você deverá dar uma nota de 1 a 7, onde 1 significa que você discorda completamente e, 7 indica que você concorda plenamente com a afirmação. Lembre-se que estas afirmações se referem as suas 2 últimas semanas”.

AFIRMAÇÕES:

1. Minha motivação é menor quando eu estou fatigado.
2. Exercícios me deixam fatigado.
3. Eu fico facilmente fatigado.
4. A fadiga interfere em meu desempenho.
5. A fadiga causa problemas freqüentes para mim.
6. Minha fadiga impede um desempenho físico constante.
7. A fadiga interfere na execução de certas obrigações e responsabilidades.
8. A fadiga e um dos três sintomas mais incapacitantes que tenho.
9. A fadiga interfere em meu trabalho, família ou vida social.

Escore: _____

ANEXO J
QUESTIONÁRIO DE MATUTINIDADE-VESPERTINIDADE
Versão de Autoavaliação (MEQ-SA)1

Nome: Data: Para cada questão, por favor selecione a resposta que melhor descreve você checando o icone correspondente. Faça seus julgamentos baseado em como você tem se sentindo nas semanas recentes.

1. Aproximadamente que horário você acordaria se estivesse inteiramente livre para planejar seu dia?

[5] 05:00–06:30 h

[4] 06:30–07:45 h

[3] 07:45–09:45 h

[2] 09:45–11:00 h

[1] 11:00–12:00 h

2. Aproximadamente em que horário você iria deitar caso estivesse inteiramente livre para planejar sua noite?

[5] 20:00–21:00 h

[4] 21:00–22:15 h

[3] 22:15–00:30 h

[2] 00:30–01:45 h

[1] 01:45–03:00 h

3. Caso você usualmente tenha que acordar em um horário específico pela manhã, quanto você depende de um alarme?

[4] Nem um pouco

[3] Razoavelmente

[2] Moderadamente

[1] Bastante

4. Quão fácil você acha que é para acordar pela manhã (quando você não é despertado inesperadamente)?

[1] Muito difícil

[2] Razoavelmente difícil

[3] Razoavelmente fácil

[4] Muito fácil

5. Quão alerta você se sente durante a primeira meia hora depois que você acorda pela manhã?

[1] Nem um pouco alerta

[2] Razoavelmente alerta

[3] Moderadamente alerta

[4] Muito alerta

6. Quanta fome você sente durante a primeira meia hora depois que você acorda?

[1] Nem um pouco faminto

[2] Razoavelmente faminto

[3] Moderadamente faminto

[4] Muito faminto

7. Durante a primeira meia hora depois que você acorda pela manhã, como você se sente?

[1] Muito cansado

[2] Razoavelmente cansado

[3] Moderadamente desperto

[4] Muito desperto

8. Caso você não tenha compromissos no dia seguinte, em que horário você iria deitar comparado com seu horário de dormir usual?

[4] Raramente ou nunca mais tarde

[3] Menos que uma 1 hora mais tarde

[2] 1-2 horas mais tarde

[1] Mais de 2 horas mais tarde

9. Você decidiu fazer atividade física. Um amigo sugere que faça isso por uma hora duas vezes por semana, e o melhor horário para ele é entre 7-8hs. Tendo em mente nada a não ser seu próprio “relógio” interno, como você acha que seria seu desempenho?

[4] Estaria em boa forma

[3] Estaria razoavelmente em forma

[2] Acharia difícil

[1] Acharia muito difícil

10. Em aproximadamente que horário da noite você se sente cansado, e, como resultado, necessitando de sono?

[5] 20:00–21:00 h

[4] 21:00–22:15 h

[3] 22:15–00:45 h

[2] 00:45–02:00 h

[1] 02:00–03:00 h

11. Você quer estar no seu melhor desempenho para um teste que você sabe que será mentalmente exaustivo e durará duas horas. Você está inteiramente livre para planejar seu dia. Considerando apenas seu “relógio” interno, qual desses quatro horários de teste você escolheria?

[6] 08–10 h

[4] 11–13 h

[2] 15–17 h

[0] 19–21 h

12. Caso você tivesse que se deitar as 23:00hs, quão cansado você estaria?

[0] Nem um pouco cansado

[2] Um pouco cansado

[3] Moderadamente cansado

[5] Muito cansado

13. Por alguma razão, você se deitou na cama várias horas depois que o usual, mas não há necessidade para acordar em um horário específico na manhã seguinte. Qual dos seguintes você mais provavelmente faria?

[4] Acordarei no horário usual, mas não voltaria a dormir

[3] Acordarei no horário usual e depois iria cochilar

[2] Acordarei no horário usual, mas iria voltar a dormir

[1] Não acordaria até mais tarde que o usual

14. Em uma noite, você tem de ficar acordado entre as 04:00-06:00hs, para realizar um plantão noturno. Você não tem compromissos com horários

no dia seguinte. Qual das alternativas melhor se adequaria para você?

[1] Não iria para cama até o plantão ter terminado

[2] Teria um cochilo antes e dormiria depois

[3] Teria um bom sono antes e um cochilo depois

[4] Dormiria somente antes do plantão

15. Você tem duas horas de atividade física pesada. Você esta inteiramente livre para planejar seu dia. Considerando apenas seu “relógio” interno, qual dos seguintes horários você iria escolher?

[4] 08–10 h

[3] 11–13 h

[2] 15–17 h

[1] 19–21 h

16. Você decidiu fazer atividade física. Uma amiga sugere que faça isso por uma hora duas vezes por semana, e o melhor horário para ela é entre 22:00- 23:00hs. Tendo em mente apenas seu próprio “relógio” interno, como você acha que seria seu desempenho?

[1] Estaria em boa forma

[2] Estaria razoavelmente em forma

[3] Acharia difícil

[4] Acharia muito difícil

17. Suponha que você pode escolher seus próprios horário de trabalho. Assuma que você trabalha um dia de cinco horas (incluindo intervalos), seu trabalho

é interessante e você é pago baseado no seu desempenho. Em aproximadamente que horário você escolheria começar?

[5] 5 horas começando entre 05–08 h

[4] 5 horas começando entre 08–09 h

[3] 5 horas começando entre 09–14 h

[2] 5 horas começando entre 14–17 h

[1] 5 horas começando entre 17–04 h

18. Em aproximadamente que horário do dia você se sente no seu melhor? [5] 05–08 h

[4] 08–10 h

[3] 10–17 h

[2] 17–22 h

[1] 22–05 h

19. Um escuta sobre “tipos matutinos” e “tipos vespertinos”, qual desses tipos você se considera sendo?

[6] Definitivamente um tipo matutino

[4] Mais um tipo matutino que um tipo vespertino

[2] Mais um tipo vespertino que um tipo matutino

[1] Definitivamente um tipo vespertino

Pontuação total para todas as 19 questões

Nota:

Tradutor da versão em inglês para português: Sarah Chellappa, MD.

Centre for Chronobiology Psychiatric University Clinics Basel – Switzerland

ANEXO L
AVALIAÇÃO DE DADOS PÓS-PARTO

Nome: _____ Prontuário: _____
 Telefone: _____
 Tratamento Final na Gestação: Dieta Atividade física metformina
 Insulina _____

Desfecho da gravidez: Morte fetal: _____ Morte Neonatal: _____
 Nascido Vivo: _____
 Data prevista do Parto: _____ Data real do Parto: _____
 IG parto: _____
 Tipo de Parto: _____ Peso ao Nascer: _____ Estatura ao
 Nascer: _____ PC: _____
 : _____ Amamentação: Sim Não: _____
 Tempo: _____
 Amamentação: Sim Não: _____ Tempo: _____

Dados do cartão: _____ GIG: _____ PIG: _____
 AIG: _____
 Apgar 1': _____ 5' _____
 Complicações Fetais: IGNORADO _____
 • Hipoglicemia neonatal _____
 • Icterícia _____
 • UTI Neonatal _____
 • Macrossomia _____
 • Desconforto respiratório _____

Complicações Maternas: IGNORADO _____
 •HAS _____ •Pré-eclâmpsia _____ •Eclâmpsia _____
 Outras: _____

TOTG pós parto Data: _____
 Glicemia de jejum: _____ 1 hora: _____
 2 horas: _____
 Status pós parto (DATA): _____ TNG: _____ IGT : _____
 DM: _____

ANEXO M

**GLICEMIAS E REGISTRO ALIMENTAR SETOR DE NUTRIÇÃO E
ENFERMAGEM -CIDH**

Paciente:

Data	CAFÉ		ALMOÇO		JANTAR	
	Antes	Após	Antes	Após	Antes	Após
Alimento:						

Data	CAFÉ		ALMOÇO		JANTAR	
	Antes	Após	Antes	Após	Antes	Após
Alimento:						

Data	CAFÉ		ALMOÇO		JANTAR	
	Antes	Após	Antes	Após	Antes	Após
Alimento:						

Data	CAFÉ		ALMOÇO		JANTAR	
	Antes	Após	Antes	Após	Antes	Após
Alimento:						

Data	CAFÉ		ALMOÇO		JANTAR	
	Antes	Após	Antes	Após	Antes	Após
Alimento:						

Data	CAFÉ		ALMOÇO		JANTAR	
	Antes	Após	Antes	Após	Antes	Após
Alimento:						

Data	CAFÉ		ALMOÇO		JANTAR	
	Antes	Após	Antes	Após	Antes	Após
Alimento:						