

**ERIKA SATOMI**

---

**ANÁLISE DO RITMO ATIVIDADE-REPOUSO EM IDOSOS  
COM RISCO COGNITIVO**

**São Paulo**

**2022**

**ERIKA SATOMI**

---

**ANÁLISE DO RITMO ATIVIDADE-REPOUSO EM IDOSOS  
COM RISCO COGNITIVO**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do título de  
Doutor em Ciências.

Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Educação e Saúde

**Orientadora: Profa. Dra. Claudia Kimie Suemoto**

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original está  
disponível na Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo**

**2022**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Satomi, Erika

Análise do ritmo atividade-repouso em idosos com  
risco cognitivo / Erika Satomi. -- São Paulo, 2022.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências Médicas. Área de

Concentração: Educação e Saúde.

Orientadora: Claudia Kimie Suemoto.

Descritores: 1.Cognição 2.Ritmo circadiano  
3.Fenômenos cronobiológicos 4.Envelhecimento  
cognitivo 5.Actigrafia 6.Teste neuropsicológicos

USP/FM/DBD-332/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## DEDICATÓRIA

*À minha família.*

*Ao meu marido Fabio, que é sempre fonte de apoio e inspiração para buscar a melhor versão de mim e desvendar novos caminhos.*

*Ao meu filho Guilherme, primogênito, que desde o primeiro sorriso me incentivou a buscar um mundo melhor e que com sua verve investigativa me inspirou a desbravar o mundo da pesquisa.*

*À minha filha Laurinha, que veio no meio do processo de pesquisa, para mostrar que a vida pode ser mais leve e que apesar de tudo ser importante, nada é mais importante que um abraço quentinho no fim do dia.*

*Ao meu pai, Ryo Tei, que espero ter deixado orgulhoso lá do céu, através desta jornada como médica e agora como pesquisadora.*

*À minha mãe Nobuco e minha irmã Mariana, fontes de segurança, carinho, afeto e paciência desde sempre.*

## AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Profa. Dra. Claudia Kimie Suemoto, minha admiração pela sua capacidade de liderar e guiar sem impor. Inspira através de sua dedicação e seu exemplo como pesquisadora e mulher de garra. Pude escolher ser sua orientanda e durante todo o longo percurso como doutoranda, nos meus altos e baixos, foi meu esteio de segurança, sempre prontamente disponível, para me conduzir novamente ao caminho correto. Agradeço muito a oportunidade de poder ter aprendido com uma das melhores pesquisadoras do Brasil.

Ao grupo do AMI (Dra. Regina M Magaldi, Dr. Alexandre L. Busse, Dr. Daniel Apolinário, Giselle C G Gomes e Elyse Ribeiro), por terem partilhado comigo deste projeto, dividindo responsabilidades, tarefas e conhecimento, e sempre me ajudando a perseverar.

Ao Dr. Pedro Genta pela parceria, compartilhamento de sua expertise em medicina do sono e importante apoio durante o projeto.

À equipe do Serviço de Cuidados Paliativos do Hospital Israelita Albert Einstein (Enfa. Carolina M Tsuchida, Dra. Farah C de la Cruz Scarin, Dra. Daniela GG Lima, Enfa. Luiza Pina) por terem assumido diversos afazeres extras nos momentos em que eu não estava presente para poder me dedicar ao doutorado.

Aos meus chefes do Hospital Israelita Albert Einstein (Dr. José Antonio Maluf de Carvalho, Dra. Flavia Camargo, Dra. Tatianna Rozzino) pelo apoio e compreensão sobre a importância deste passo para meu crescimento profissional.

Ao desbravador do inconsciente Carlos Eduardo de Almeida Leite, que me ajudou a ajuda a analisar melhor o que sou neste mundo.

A todos os pacientes e familiares, que voluntariamente cederam seu tempo e apoio ao projeto.

## NORMATIZAÇÃO

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Figuras e tabelas

Resumo

Abstract

## 1 INTRODUÇÃO

---

1.1 ENVELHECIMENTO POPULACIONAL E AS SÍNDROMES DEMENCIAIS

1.2 SONO E ENVELHECIMENTO

1.3 RITMO CIRCADIANO E ENVELHECIMENTO

1.4 MEDIDAS DE SONO E COGNIÇÃO

1.5 SONO E DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

1.6 DISTÚRBIOS DO SONO E RISCO COGNITIVO

1.7 ALTERAÇÕES DE PARÂMETROS DO SONO E RISCO COGNITIVO

1.8 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

1.9 OBJETIVOS

    Objetivo geral

    Objetivos específicos

## 2. MÉTODOS

---

2.1 DESENHO DO ESTUDO

2.2 POPULAÇÃO

2.3 TESTES COGNITIVOS

2.4 QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE SONO

2.5 QUESTIONÁRIO DE SONOLÊNCIA DIURNA

2.6 ACTIGRAFIA

2.7 POLIGRAFIA

2.8 REVISÃO DE PRONTUÁRIO

2.9 QUESTÕES ESTRUTURADAS SOBRE DIFICULDADES COGNITIVAS

2.10 SINTOMAS DEPRESSIVOS E ANSIOSOS

2.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

### 3.RESULTADOS

3.1 Características da amostra

3.2 Actigrafia

3.3 Poligrafia

### 4. DISCUSSÃO

### 5. CONCLUSÕES

### 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

### 7. ANEXOS



## LISTA DE ABREVIATURAS

CCL: Comprometimento Cognitivo Leve

DCS: Declínio Cognitivo Subjetivo

ESS: *Epworth Sleepness Scale*

FMUSP: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

GAD-7: *Generalized Anxiety Disorder 7-item*

IS: estabilidade interdiária

IV: Variabilidade intradiária

L5: média de atividade nas 5 horas menos ativas do dia

M10: média de atividade nas 10 horas mais ativas do dia

NREM: sono não-REM (*rapid eye movement*)

PHQ-9: *Pittsburgh Sleep Quality Index*

RA: amplitude de repouso-atividade

REM: *rapid eye movement*

TTS: tempo total de sono

WASO: *wake after sleep onset*

## FIGURAS

Figura 1: Modificação da porcentagem de sono profundo (A), REM (B) e tempo desperto na cama (C) e aumento do número de despertares noturnos (D) ao longo da evolução da doença de Alzheimer

Figura 2: Figura 1: Ilustração de ritmo circadiano de temperatura, seguindo curva sinusoidal (linha pontilhada)

Figura 3: Actígrafo ActTrust (Condor Instrument ®)

Figura 4: Aparelho ApneaLink (Resmed ®) para teste domiciliar de apnéia do sono

Figura 5: Histogramas das variáveis não paramétrica M10 (acima esquerda), L5 (acima direita), IV (abaixo esquerda), IS (abaixo direita) na amostra (n=109)

Figura 6: Gráfico de dispersão da correlação entre medida de atividade diurna (M10) e desempenho em linguagem

Figura 7: Gráfico de dispersão da correlação entre medida de atividade diurna (M10) e desempenho visuoespacial

Figura 8: Gráfico de dispersão da correlação entre medida fragmentação de ritmo (IV) e desempenho visuoespacial

Figura 9: Gráfico de dispersão da correlação entre medida fragmentação de ritmo (IV) e desempenho cognitivo global

## TABELAS

Tabela 1: Comparação das características demográficas do grupo estudado em relação aos excluídos.

Tabela 2: Comparação das características demográficas e de ritmo repouso-atividade entre os grupos de acordo com a classificação cognitiva

Tabela 3. Características do padrão sono-vigília analisado pela actigrafia (n=109)

Tabela 4: Associação das 5 horas menos ativas (L5) e 10 horas mais ativas (M10) com performance cognitiva (n=109)

Tabela 5: Associação da amplitude relativa do ritmo (RA) com performance cognitiva (n=109)

Tabela 6: Associação de fragmentação de ritmo (IV) e sincronização do ritmo e ciclo claro-escuro (IS) com cognição (n=109)

Tabela 7: Associação do tempo total de sono (TST) e eficiência do sono (SE) com performance cognitiva (n=109)

Tabela 8: Associação do tempo desperto após dormir (WASO) com performance cognitiva (n=109)

Tabela 9: Associação entre variáveis não paramétricas de ritmo circadiano e grupos cognitivos (n=109)

Tabela 10: Perfil de eventos respiratórios do sono (n=86)

Tabela 11: Associação entre IAH e performance cognitiva. (n=86)

Tabela 12: Associação da dessaturação (% tempo e taxa de dessaturação) com performance cognitiva. (n=86)

Tabela 13: Associação entre sonolência diurna e performance cognitiva (n=93)

## RESUMO

Satomi E. Análise do ritmo atividade-reposo em idosos com risco cognitivo [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2022.

**INTRODUÇÃO:** Frente ao aumento da prevalência de demência no mundo, tem-se buscado novas estratégias para sua identificação precoce, assim como fatores modificáveis que possam mudar a evolução natural da doença. As alterações do sono têm sido estudadas nas últimas décadas, principalmente pela elevada prevalência das mesmas em fases avançadas das doenças neurodegenerativas. Porém, não apenas o repouso noturno, e sim atividade diurna e noturna estão frequentemente alterados em pacientes com doença de Alzheimer e outras demências, mesmo nas fases pré-clínicas ou sintomáticas leves. **OBJETIVOS:** Analisar o ritmo atividade-reposo e sua associação com a cognição em idosos com risco cognitivo, através do uso de variáveis não paramétricas. **MÉTODOS:** O ritmo de atividade foi avaliado através do uso de actígrafo em 109 idosos de comunidade com queixa cognitiva, mas sem diagnóstico prévio de demência. Cada participante completou uma bateria neuropsicológica e foi classificado em: cognição normal, comprometimento cognitivo leve e demência. Através de modelo de regressão linear ajustado para variáveis socioeconômicas, comorbidades e depressão, analisamos a associação entre variáveis não paramétricas (M10, L5, RA, IV, IS) e performance cognitiva. **RESULTADOS:** Identificamos associação entre a intensidade de atividade diurna (M10) com linguagem ( $\beta=0.160$ ; IC95%=0.007 a 0.314;  $p=0.04$ ) e função visuoespacial ( $\beta=0.158$ ; IC95%=0.009 a 0.307;  $p=0.04$ ). Além disso, aqueles com maior fragmentação do ritmo (IV) tiveram pior desempenho em função visuoespacial ( $\beta=-0.172$ ; 95%CI=-0.322, -0.023;  $p=0.02$ ) e escore global ( $\beta=-0.136$ ; 95%CI=-0.265, -0.007;  $p=0.04$ ), após ajuste para variáveis sociodemográficas e comorbidades e depressão. Ao comparar os grupos cognitivos, maior atividade diurna (M10) esteve associada a menor risco de demência em relação ao grupo sem comprometimento cognitivo (RR=0.35; IC95%= 0.17 a 0.84;  $p=0.02$ ). Além disso, maior fragmentação do ritmo (IV) mostrou associação com maior risco de demência (RR=3.21; IC95%=1.40 a 7.34;  $p=0.006$ ). Já a maior sincronização com ciclo claro-escuro esteve associada a menor risco de comprometimento cognitivo leve (RR=0.54; IC95%= 0.30 a 0.98;  $p=0.04$ ) e demência (RR=0.44; IC95%= 0.21 a 0.93;  $p=0.03$ ). **CONCLUSÃO:** O estudo apresenta

evidências de que não apenas características relacionadas ao sono, mas também atividade diurna e fragmentação de ritmo estão associadas ao desempenho cognitivo em fases precoces ou pré-clínicas da demência. Além disso, sugere que a sincronização do ritmo de atividade com o ciclo claro-escuro possa ser um marcador de perda cognitiva. Estas variáveis além de marcadores precoces, podem ser promissoras em termos de intervenção para desacelerar o declínio cognitivo em idosos.

Palavras chave: Cognição. Ritmo circadiano. Fenômenos cronobiológicos. Envelhecimento cognitivo. Actigrafia. Teste neuropsicológicos.

## ABSTRACT

Satomi E. Analysis of the rest-activity rhythm of elderly at cognitive hazard [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

**INTRODUCTION:** As the prevalence of dementia increases worldwide, researchers have been looking for new strategies for early identification, as well as modifiable risk factors that can change its natural evolution. Sleep disorders have been studied in the last decades because of their high prevalence in advanced stages of neurodegenerative diseases. However, not only nocturnal rest, but also diurnal and nocturnal activity are frequently altered in Alzheimer’s disease and other dementia, even during preclinical and early stages. **OBJECTIVES:** To analyze rest-activity rhythm and its association with cognition in older people at cognitive risk, through the use of non-parametric variables. **METHODS:** The rest-activity rhythm was evaluated with wrist actigraphy in 109 community-dwelling older people with cognitive complaints, but without prior diagnosis of dementia. Each participant completed a neuropsychological battery and was classified into normal cognition, mild cognitive impairment (MCI), and dementia. Through a linear regression model adjusted to socio-economic variables, comorbidities, and depression, we analyzed the association between non-parametric measures (M10, L5, RA, IV, IS) and cognitive performance. **RESULTS:** We identified association between daytime activity intensity (M10) and language ( $\beta=0.160$ ; 95% CI=0.007, 0.314;  $p=0.04$ ) and visuospatial function ( $\beta=0.158$ ; 95%CI=0.009, 0.307;  $p=0.04$ ). Also, those with higher fragmented rhythm had worse performance in visuospatial function ( $\beta=-0.172$ ; 95%CI=-0.322, -0.023;  $p=0.02$ ) and global cognitive scores ( $\beta=-0.136$ ; 95%CI=-0.265, -0.007;  $p=0.04$ ), after adjustment for socio-economic variables, comorbidities, and depression. When comparing cognitive groups, higher diurnal activity (M10) was associated with a lower risk of dementia compared to the group without cognitive impairment (RR=0.35; 95%CI= 0.17-0.84;  $p=0.02$ ). Also, higher rhythm fragmentation was associated with a higher dementia risk (RR=3.21; 95%CI= 1.40-7.34;  $p=0.006$ ). Moreover, stronger synchronization with light-dark cycle was associated with lower risk of mild cognitive impairment (RR=0.54; 95%CI=0.30-0.98;  $p=0.04$ ) and dementia (RR=0.44; 95%CI=0.21-0.93;  $p=0.03$ ). **Conclusion:** This study provides evidence that not only sleep characteristics are related to cognition. Diurnal activity and rhythm fragmentation are also associated with cognitive performance in early or preclinical stages of dementia. Besides, it suggests that rhythm synchronization to the light-dark cycle might be an early marker of

cognitive loss. These variables not only be early markers, but promising in terms of intervention to slow down the cognitive decline in older adults.

**Keywords:** Cognition. Circadian rhythm. Chronobiology phenomena. Cognitive aging. Actigraphy. Neuropsychological tests.

## 1.INTRODUÇÃO

### 1.1 ENVELHECIMENTO POPULACIONAL E AS SÍNDROMES DEMENCIAIS

O mundo vem testemunhando o envelhecimento populacional nas últimas décadas e um dos principais impactos é o aumento da prevalência de demência. Estima-se que haja mais de 46 milhões de pessoas com demência, sendo previsto que este número aumente para mais de 130 milhões em 2050. Devido ao seu impacto econômico e social, este se torna um dos principais problemas de saúde pública no mundo.(1)

As síndromes demenciais não têm cura e são poucas as terapias farmacológicas disponíveis, sendo que estas não demonstraram ter impacto significativo na sua prevenção, evolução ou reversão. Por este motivo, procura-se atualmente identificar fatores de risco modificáveis em indivíduos na fase pré-clínica da demência, onde seria possível ser realizada alguma intervenção para modificar a história natural da doença.

O comprometimento cognitivo leve (CCL) foi proposto por Petersen com o intuito de identificar fases precoces de comprometimento cognitivo ainda sem demência. Refere-se a um declínio de funções cognitivas acima do esperado para o envelhecimento, mas que não compromete a independência para atividades de vida diária.(2) O CCL foi proposto baseado em cinco critérios operacionais para seu diagnóstico:

- 1- Queixa de memória consistente, preferencialmente corroborado por um informante próximo;
- 2- Caracterização objetiva de déficits específicos em memória ou outro domínio cognitivo, indicado por baixa performance em teste cognitivo ou neuropsicológico validado (score abaixo do esperado de acordo com a normatização ajustada para idade e nível educacional);
- 3- Habilidade de desempenho em atividades de vida diária preservada, ou minimamente comprometida (considerando as atividades instrumentais de vida diária);
- 4- Função cognitiva global normal;
- 5- Ausência de demência.



Este grupo de indivíduos têm um risco 14 vezes maior de evolução para demência quando comparados à população normal. (3) Sua prevalência em idosos é estimada ente 15 a 20%, e sua incidência entre 51 a 76.8 casos por 1.000 pessoas-ano. Idade avançada, baixo nível educacional, e hipertensão foram descritos como fatores de risco para incidência de CCL. (4, 5)

Por outro lado, existe um grupo de idosos que possuem queixa cognitiva e que não se encaixam na definição de CCL. Percepção subjetiva de declínio cognitivo parece ser um marcador de risco aumentado para evolução para demência. Neste cenário, o Declínio Cognitivo Subjetivo (DCS) foi definido pelo *Subjective Cognitive Decline Initiative Working Group* para identificar indivíduos com percepção de declínio cognitivo, mas que não preenchem critérios neuropsicológicos para CCL.(6) Características como o grau de preocupação com os sintomas, a percepção do desempenho abaixo do normal para a faixa etária, o padrão amnésico das queixas cognitivas, a informação por um informante colateral e biomarcadores positivos para doença de Alzheimer determinariam um subgrupo com maior risco de declínio e portanto, que requerem monitoramento.(7) Estes frequentemente buscam atendimento médico e esta poderia ser mais uma oportunidade de identificar uma população em risco cognitivo, onde medidas de intervenção poderiam ser eficazes.

Mais recentemente, ensaios clínicos em fase 2 ou 3 de agentes anti-amilóides mostram-se como alternativas promissoras no tratamento de doença de Alzheimer em fase inicial. A identificação precoce da doença e até mesmo em fases pré-clínicas torna-se vital para que estes tratamentos de fato sejam eficazes, mudando a história natural da doença. (8)

Dentre os potenciais fatores de risco para demência, alterações do sono vêm sendo estudadas mais recentemente. O sono é um processo fisiológico vital envolvido em diversas funções como crescimento corporal, preservação e restauração de energia, regulação da temperatura corpórea, metabolismo e função imune. Quanto ao seu papel na cognição, alterações do sono parecem não apenas ser decorrentes da atrofia cerebral, mas também contribuir para a patogênese de quadros demenciais, servindo desta maneira como fator de risco.

## 1.2 SONO E ENVELHECIMENTO

O sono é considerado vital para a performance cognitiva normal. Não dormir em quantidade suficiente afeta diversas funções cognitivas como atenção, linguagem, memória, aprendizado e tomada de decisões. A privação aguda de sono pode diminuir a velocidade de reação, aumentar perseveração, reduzir atenção, prejudicar a avaliação de risco, planejamento e deteriorar capacidade de linguagem e comunicação. O acúmulo de privação de sono causa não apenas desconforto mental, mas físico e emocional, o que pode gerar distúrbios de humor e comportamento.

Queixas de sono são frequentes em consultas médicas. Cerca de metade dos idosos da comunidade nos Estados Unidos têm pelo menos uma queixa crônica relacionada ao sono. O *National Sleep Foundation* identificou em 2003 que 46% dos idosos da comunidade entre 65 e 74 anos queixavam de dificuldade para iniciar ou manter o sono. (9) A prevalência aumenta para 50% no grupo entre 75 a 84 anos. Estudos epidemiológicos de países de baixo e médio nível sócio-econômico confirmam a alta prevalência (38%) de queixa de sono em idosos.(10) Estas dificuldades relacionadas ao sono podem gerar impacto negativo na qualidade de vida do indivíduo, assim como sofrimento de familiares e cuidadores. Apesar disso, estas queixas ainda são pouco exploradas na prática clínica, uma vez que boa parte das pessoas acredita que estas alterações de sono fazem parte do envelhecimento normal. Isto se deve em parte à associação de problemas como insônia e comorbidades como hipertensão arterial sistêmica, distúrbios respiratórios, depressão, insuficiência cardíaca, problemas cognitivos, urinários, gastrointestinais e dor crônica, que são bastante prevalentes em idosos. (11)

Dentre as complicações decorrentes de problemas crônicos de sono podemos incluir: piora da auto-percepção de saúde, dependência do uso crônico de medicações (na maioria das vezes psicoativos), uso abusivo de álcool, depressão, declínio cognitivo, aumento do risco de quedas, aumento do risco cardiovascular e maior risco de institucionalização. (12)

As causas de problema de sono em idosos costumam ser multifatoriais: tanto pela maior prevalência de comorbidades e de polifarmácia, como por fatores sociais e emocionais.(13) Além disso, a própria senescência pode contribuir para maior vulnerabilidade do idoso aos fatores precipitantes acima citados; e questões psicossociais mais frequentes na população idosa (como isolamento social, inatividade e luto) são fatores perpetuantes dos distúrbios de sono. Vaz

Fragoso e cols denominaram este fenômeno como “síndrome geriátrica multifatorial”. (14) Neste modelo, sono e morbidades físicas parecem estar correlacionadas bidirecionalmente. Por exemplo, interações sociais poderiam tamponar o estresse que impactaria negativamente no sono, por sua vez, problemas crônicos de sono poderiam reduzir a interação social. De maneira semelhante, comprometimento cognitivo poderia ser um fator de risco para distúrbios do sono, assim como ser consequência do mesmo.

No processo de envelhecimento normal, diversas alterações de sono são frequentemente encontradas. Estudos normativos de sono, demonstram que o tempo total de sono reduz em 8-10 minutos por década, sendo mais pronunciado em mulheres. Em ambos gêneros, esta redução decorre do aumento do tempo desperto após início do sono (WASO) e não por alteração da latência. Quanto à arquitetura do sono, ocorre uma tendência ao aumento de sono mais superficial (N1 e N2) em detrimento a sono profundo (N3 e REM). (15). O sono de ondas lentas, reduzido no envelhecimento normal, é crítico para a consolidação de memória de longo-prazo. A atrofia do córtex pré-frontal medial parece ser o substrato comum entre a redução de ondas lentas e declínio na consolidação de memória. (16)

Porém, a meta-análise feita por Ohayon e cols evidenciou que a os estudos são bastante heterogêneos quanto a população analisada e apenas a eficiência do sono continua a reduzir significativamente após os 60 anos, enquanto o tempo total de sono, por exemplo, não mostra redução expressiva. (17)

Apesar de algumas destas alterações estarem relacionadas com o processo de envelhecimento normal, outras parecem estar associadas a comorbidades ou processos neurodegenerativos. Isto se confirma pela alta prevalência de distúrbios do sono em pacientes com diversos tipos distintos de demência e comprometimento cognitivo leve: 60% de distúrbio respiratório do sono, 50% de sonolência excessiva diurna e 50% de insônia. (18).

## 1.2 RITMO CIRCADIANO E ENVELHECIMENTO

O sistema circadiano regula diversas funções fisiológicas do corpo humano como temperatura corpórea, frequência cardíaca, pressão arterial, liberação de alguns hormônios,

padrão sono-vigília e repouso-atividade. Com o passar dos anos, este ritmo circadiano se torna menos robusto e se apresenta tipicamente com o avanço de fase, diminuição da amplitude circadiana e redução da habilidade para se ajustar a mudança de fase. Idosos tendem a ficar sonolentos mais cedo durante o período noturno e despertar mais cedo pela manhã e isto se deve ao avanço de fase do ritmo circadiano de cerca de 1 hora observado no envelhecimento. (19) Já a redução da amplitude de sono noturno parece estar relacionada à sua fragmentação e à menor amplitude de secreção de melatonina, assim como a menor amplitude de atividade diurna parece estar relacionada à propensão de cochilos, o que pode reduzir a amplitude do ritmo sono vigília.

Cochilos também costumam ser mais frequentes. Cerca de 15% de adultos entre 55 e 64 anos relatam cochilos regulares, enquanto naqueles entre 75 e 84 anos, a frequência sobe para 25%. (20)

Outro fator contribuinte para estas alterações comuns ao envelhecimento parece ser a redução da regulação da homeostase do sono. Esta regula a vigília e o sono e gera a pressão do sono como uma função do tempo desperto. O maior tempo de manutenção da vigília e a privação de sono aumentam a pressão de sono, enquanto dormir reduz esta pressão. Assim, a diminuição da homeostase do sono poderia contribuir com a redução do tempo total de sono (TTS) e da eficiência do sono, assim como aumento do número de despertares noturnos e da sonolência diurna.

#### 1.4 MEDIDAS DE SONO E COGNIÇÃO

Existem diversas maneiras para se avaliar a quantidade e qualidade de sono. As medidas de mais baixo custo e fácil acesso são medidas subjetivas de auto-relato. Neste caso, extremos de duração de sono e mudanças mais expressivas na duração do sono ao longo dos anos parecem estar associados à pior desempenho cognitivo em idosos. (21) (22, 23). O auto-relato de insônia em idosos da comunidade sem comprometimento cognitivo no momento zero foi preditor de declínio cognitivo em seguimento de 3 anos de pacientes do sexo masculino. (24).

Mais recentemente, a maior parte dos estudos com foco na população idosa com grande número de participantes utiliza a actigrafia pela sua maior facilidade de adesão, monitoramento de variáveis fisiológicas por tempos prolongados em ambiente domiciliar, assim como ausência de efeito de primeira noite. (25, 26)

Dentre as medidas de sono objetivas, a eficiência do sono menor que 70%, o aumento da latência do sono, o aumento do WASO e cochilos por 2 ou mais horas por dia estão relacionados à pior cognição no mini exame do estado mental e trail making test-B. Neste estudo transversal em idosas da comunidade não houve associação entre cognição e TTS, sugerindo que a alteração da qualidade do sono, e não a quantidade, parece afetar a cognição. (27) Corroborando esta idéia, em estudo longitudinal, a maior fragmentação de sono agregou risco aumentado em 22% de desenvolvimento de doença de Alzheimer, após ajuste quanto a gênero, idade e escolaridade e controlado para comorbidades e medicações que pudessem ter impacto no sono.(28)

Esta incongruência parcial entre resultados de medidas objetivas e subjetivas de sono parece estar em parte relacionada à pior função cognitiva. Quanto pior o desempenho cognitivo, maior a chance de haver divergências entre medidas objetivas como a actigrafia e subjetivas como diário de sono. (29). Outro exemplo é observado no subgrupo de pacientes com insônia e pior desempenho cognitivo, quando não há percepção de cochilos durante o dia, subestimando-se, portanto, a sonolência excessiva diurna. (30)

Em relação à qualidade subjetiva do sono, idosos que apresentavam qualidade de sono ruim tinham maior deterioração cognitiva, enquanto a sonolência diurna não mostrou nenhuma associação. Este último dado pode estar relacionado com a má percepção de sono relatada anteriormente. (31) (32)

## 1.5 SONO-VIGÍLIA E DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

Há 3 décadas, Vitiello e cols estudaram, em estudos transversais, alterações de padrão de sono em pacientes em diferentes fases de doença de Alzheimer comparando-os com controles.

Encontraram alterações progressivas quanto a diminuição do sono de ondas lentas, sono mais fragmentado e maior tempo desperto noturno, conforme a maior gravidade da doença de Alzheimer. Estas alterações ocorriam mesmo em fases mais precoces da doença, sugerindo como um biomarcador desta doença neurodegenerativa. (33)

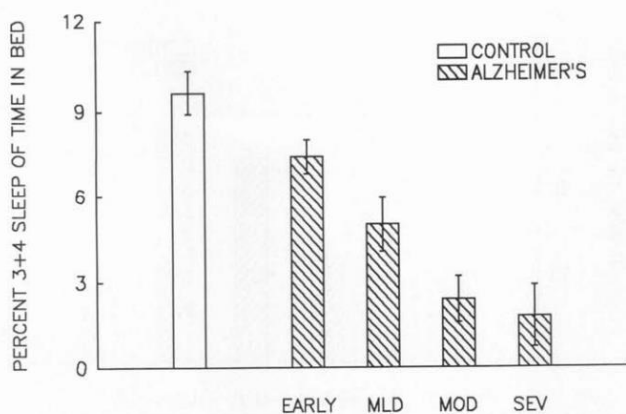


Figure 1. Per cent stage 3 and 4 sleep of time in bed (mean  $\pm$  standard error of the mean) for control (N = 46), early (N = 44), mild (N = 18), moderate (N = 16), and severe (N = 10) Alzheimer's groups.

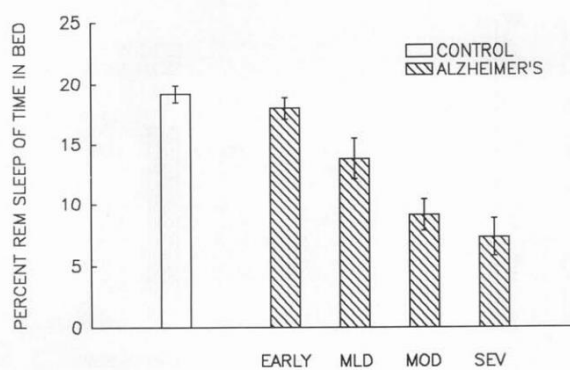


Figure 2. Per cent REM sleep of time in bed (mean  $\pm$  standard error of the mean) for control (N = 46), early (N = 44), mild (N = 18), moderate (N = 16), and severe (N = 10) Alzheimer's groups.

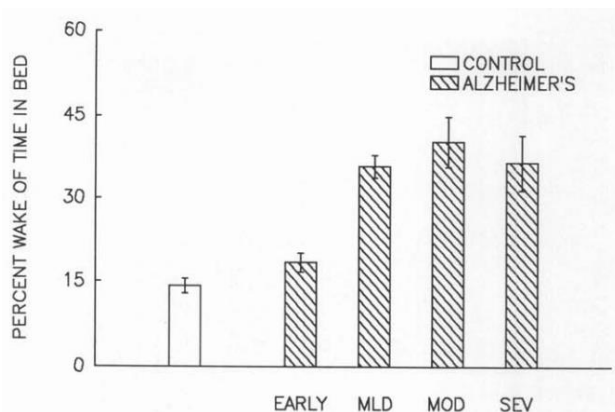


Figure 3. Per cent time awake of time in bed (mean  $\pm$  standard error of the mean) for control (N = 46), early (N = 44), mild (N = 18), moderate (N = 16), and severe (N = 10) Alzheimer's groups.

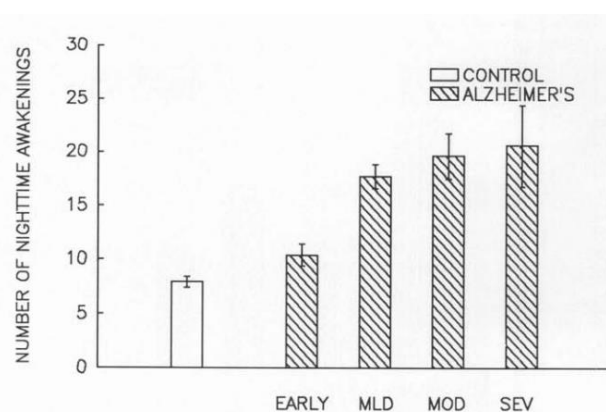


Figure 4. Number of nighttime awakenings (mean  $\pm$  standard error of the mean) for control (N = 46), early (N = 44), mild (N = 18), moderate (N = 16), and severe (N = 10) Alzheimer's groups.

Figura 1: Modificação da porcentagem de sono profundo (A), REM (B) e tempo desperto na cama (C) e aumento do número de despertares noturnos (D) ao longo da evolução da doença de Alzheimer. Fonte: Vitiello e cols (33)

Outro aspecto é a maior perturbação do ritmo circadiano observado naqueles indivíduos com doença de Alzheimer em fase moderada a avançada, quando há maior fragmentação do ritmo, menor amplitude e atraso de fase (este último oposto ao habitualmente visto no envelhecimento normal e que possivelmente contribui para o efeito do pôr-do-sol visto nesta doença neurodegenerativa). (34, 35) O distúrbio do ritmo circadiano sono-vigília mais comum visto nesta população é o ritmo irregular sono-vigília, quando não há um padrão claro de sono e vigília em um período de 24 horas, geralmente com longos períodos desperto durante a noite e momentos irregulares de sono durante o dia. (36)

Mais recentemente, após a definição de CCL, identificou-se que quando comparado com idosos normais, aqueles com CCL já apresentam maior fragmentação do sono e latência, menor eficiência e tempo total de sono, redução da porcentagem de tempo em sono REM e maior tempo em sono superficial. (37). Também em idosos com doença de Alzheimer recém diagnosticados e ainda não medicados, a qualidade do sono é pior em comparação ao grupo sem alteração cognitiva e está relacionada a pior latência, eficiência, duração, presença de sintomas sugestivos de distúrbios primários do sono, uso de medicações para dormir e disfunção diurna. (38)

Não apenas alterações no padrão do sono, mas distúrbios do sono são frequentes em quadros neurodegenerativos. A frequência de distúrbios de sono varia de acordo com o tipo de doença neurodegenerativa e definição da alteração de sono estudada. Alterações noturnas e diurnas do sono acometem cerca de 44% de pacientes com doença de Alzheimer, nos quais nota-se disritmia circadiana, caracterizada por hipersonia, insônia e tendência de dormir mais de dia e menos a noite. Isto tem impacto significativo no cuidador e pode contribuir na decisão quanto à institucionalização. Porém, a maior prevalência ocorre em indivíduos com demência de corpúsculos de Lewy e doença de Parkinson, atingindo uma frequência de 90%. (39) O transtorno comportamental do sono REM aparece em associação com diversas sinucleinopatias (doença de Parkinson, doença de corpúsculos de Lewy e atrofia de múltiplos sistemas), e muito menos frequente em outros quadros neurodegenerativos (64% x 3%). (40)

O ciclo sono vigília é regulado por interações complexas entre regiões cerebrais e sistemas neurotransmissores, muitas delas implicadas em memória e função cognitiva. Talvez por compartilharem o mesmo circuito neuronal, problemas de sono sejam comuns em pacientes com doença de Alzheimer e outros tipos de demência. (41) Por exemplo, o “sundowning” frequentemente presente em pacientes com doença de Alzheimer parece ser resultado da degeneração do núcleo supraquiasmático e neurônios colinérgicos do núcleo da base. De

maneira semelhante, o transtorno comportamental do sono REM frequentemente acompanha a demência por corpúsculos de Lewy e podem indicar degeneração de estruturas do tronco cerebral.

## 1.6 DISTÚRBIOS DO SONO E RISCO COGNITIVO

Diversas alterações de sono parecem estar associadas ao maior risco de perda cognitiva ou desenvolvimento de quadros demenciais. Uma meta-análise de 5.242 idosos participantes de estudos prospectivos evidenciou que a insônia está associada a maior risco de desenvolver demências (RR=1.53, IC 95%=1.07-2.18, p=0.02), após ajuste de variáveis como idade, educação, condição de saúde, risco cardiovascular, apolipoproteína E $\epsilon$ 4 e uso de hipnóticos. Isto sugere que a insônia, como privação de sono ou sintoma de outras doenças, pode ser um preditor de demência. (42)

Ao analisar apenas síndrome da apnéia obstrutiva do sono em idosos, Yaffe et al. também encontraram um aumento do risco de desenvolver CCL e demência em seu estudo longitudinal de idosos octagenárias. (43) A presença da síndrome da apnéia obstrutiva do sono parece favorecer uma idade mais precoce de início de CCL ou doença de Alzheimer. (44) Já a queixa de sonolência excessiva diurna e apnéia do sono (auto-relato) são preditores de demência vascular e CCL de padrão vascular. (45)

Quando analisado de maneira mais ampla, a presença de problemas do sono em geral, incluindo insônia, distúrbios respiratórios do sono, sonolência excessiva diurna, distúrbios do movimento do sono, distúrbios do ritmo circadiano, aumentam em 19% o risco do desenvolvimento de demência (RR=1.19, IC 95%=1.11-1.29), sendo que análises objetivas (RR=1.27, 95%CI=1.06-1.53) e diagnóstico formal (RR=1.51, 95% CI=0.30-1.75) apresentaram maior risco em relação a auto-relato destes problemas (RR=1.08, 95% IC=1.00-1.16). Neste estudo, insônia e outros problemas que não distúrbios respiratórios do sono aumentaram a chance de desenvolvimento de doença de Alzheimer; enquanto distúrbios respiratórios do sono e outros problemas que não insônia aumentaram chance de demência vascular. (46)



## 1.7 ALTERAÇÕES DE PARÂMETROS DO SONO E RISCO COGNITIVO

O tempo total de sono mostrou resultados divergentes entre diversos estudos, porém, uma meta-análise mais recente evidenciou associação entre maior tempo total de sono referido (acima de 8-9 horas) e risco 77% maior de desenvolvimento de demência, assim como risco 63% maior para doença de Alzheimer. (47)

Estes resultados não se mantiveram ao analisarmos medidas objetivas de sono com apoio da actigrafia. Neste caso, o tempo total de sono e o despertar noturno (WASO) não tiveram associação com o risco de demência, porém, a maior latência do sono esteve associada com maior risco de demência, assim como a maior eficiência e atraso de fase (medido pelo horário do apagar das luzes e início de L5) estiveram associados a menor risco de demência. (48)

Apesar de muitos dados a respeito do sono e sua associação com a cognição, até o momento os ritmos circadianos de atividade foram poucos estudados. Já é observado há muitas décadas que pacientes com quadros demenciais em fase avançada, principalmente institucionalizados, apresentam maior atividade noturna em relação a controles da mesma faixa etária sem demência. (35) Nestes indivíduos, o ritmo atividade-reposo nem sempre segue uma curva sinusoidal típica de ritmos circadianos, como ocorre em adultos ativos, saudáveis e jovens. (Figura 2). Este ritmo é produzido por uma interação complexa de fatores endógenos e exógenos que parece estar alterada na população de idosos com alteração cognitiva. Mais recentemente tem-se usado a análise de variáveis não-paramétricas, que não dependem do formato da curva ao longo do dia. (49, 50)

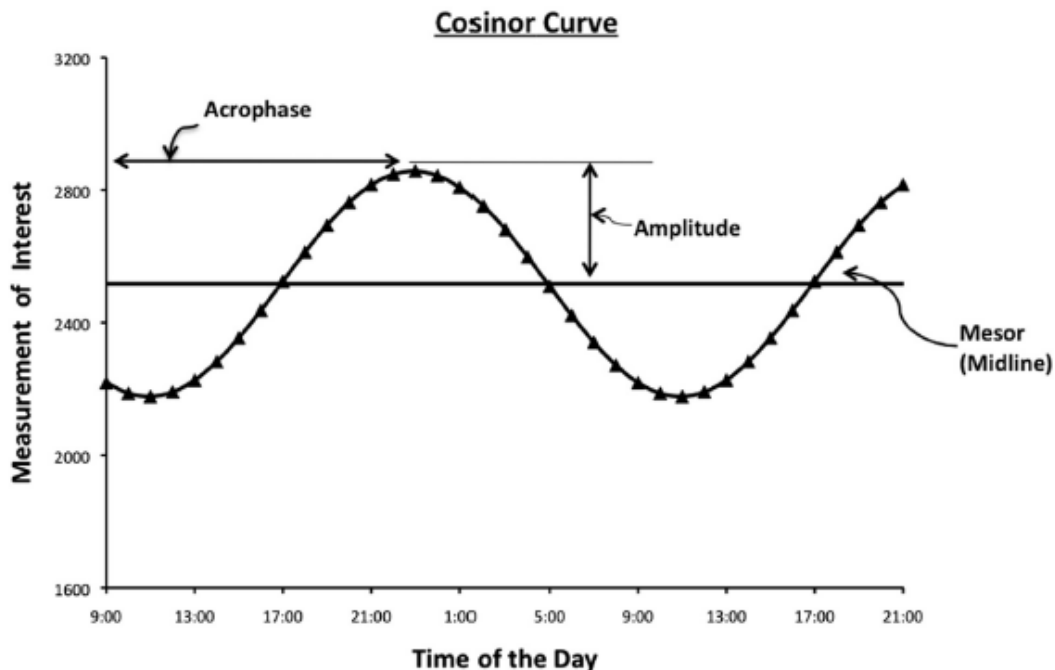


Figura 2: Ilustração de ritmo circadiano, seguindo curva sinusoidal. Fonte: Lucey e cols.(51)

Na população sem diagnóstico de demência, menor amplitude e mesor demonstraram associação com pior função executiva em idosas caucasianas, mesmo após ajuste para comorbidades, função cognitiva 5 anos antes, tempo de sono e sonolência diurna. (52) Quando analisada população com pelo menos um fator de risco cardiovascular, a estabilidade interdiária (IS) não teve impacto, mas a fragmentação do ritmo de atividade (IV) mostrou associação com memória, função executiva e velocidade de processamento. (53) Já em homens, o padrão de ritmo de atividade mais precoce mostrou associação com a queda cognitiva global; e menor atividade diurna teve associação com a piora da função executiva (Trail B) em um período de 6.5 anos. (54)

Em quadros de demência de início precoce, os pacientes já apresentam ritmo de atividade-reposo mais fragmentado (IV), em grande parte pelo maior tempo que permanecem na cama, maior latência de sono e menor atividade durante o dia. (55) Já em idosos com doença de Alzheimer moderada foi observada maior fragmentação de ritmo de atividade, menor amplitude ritmo e menor estabilidade interdiária (IS). (56)

## 1.8 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A demência é definida pelos critérios do DSM-V como declínio cognitivo significativo em relação ao nível de performance prévio, em um ou mais domínios, traduzido tipicamente em 2 ou mais desvios padrões abaixo da norma no teste formal.(57) Além disso, o déficit cognitivo é suficientemente grave para interferir nas atividades de vida diária de um indivíduo.

A eficácia do tratamento da demência já instalada ainda é pouco eficaz e existe o consenso que intervenções modificadoras de doença devem ser instituídas o mais precocemente possível, no período pré sintomático da demência. Neste contexto, o CCL que designa um declínio das funções cognitivas acima do esperado no envelhecimento, mas que não chega a comprometer a independência para atividades de vida diária é de importância fundamental.(2) Sua taxa de conversão para demência é quase 14 vezes maior (9.6% ao ano) se comparados aos indivíduos com função cognitiva preservada. (Mitchell & Shiri-Feshki 2009). Por outro lado, existe um outro grupo com queixas consistentes de perda cognitiva, mas sem comprovação de déficit em testes neurocognitivos e representam a maioria dos indivíduos na prática clínica.

Apesar de existirem dados experimentais e epidemiológicos de associação recíproca entre comprometimento cognitivo e alteração sono, ainda há carência de estudos que avaliem quais alterações do ritmo de atividade-reposo precedem o início do quadro demencial. A presença de alterações do ritmo atividade-sono na fase pré-clínica, poderia direcionar intervenções mais específicas nesta população, assim como auxiliar na identificação da população em risco quando não há acesso aos recursos como testes neuropsicológicos, exames de imagem mais complexos e marcadores biológicos. Frente aos novos dispositivos não invasivos e de baixo custo, dados de sono, vigília e atividade, entre outros, poderiam ser facilmente obtidos no ambiente natural de cada indivíduo, predizendo possíveis mudanças na saúde populacional, como no caso de demências.

## **HIPÓTESE DO ESTUDO**

Alterações do sono e da vigília podem estar associados com o desempenho cognitivo de pacientes em maior risco de desenvolvimento de demência.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo geral:**

Investigar ritmo de repouso/atividade, assim como características do sono de idosos com queixas cognitivas.

### **Objetivos específicos:**

- Avaliar o ritmo repouso/atividade através de variáveis não paramétricas e sua associação com testes cognitivos em idosos com queixa cognitiva.
- Avaliar características quantitativas de sono em idosos com queixa cognitiva, incluindo tempo total de sono, tempo desperto após início do sono e eficiência do sono.
- Avaliar características respiratórias do sono de idosos com queixa cognitiva (dessaturação noturna de O<sub>2</sub> e eventos respiratórios).
- Avaliar perfil de sonolência diurno em idosos com queixa cognitiva (através da escala de Epworth).

## **2. MÉTODOS**

### **2.1 Desenho do estudo**

Estudo observacional transversal com amostragem de conveniência.

## 2.2 População

A amostra do estudo foi obtida dentre os pacientes idosos atendidos no ambulatório do Serviço de Geriatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (SG-HCFMUSP), encaminhados para avaliação. O critério de encaminhamento foi a presença de queixas cognitivas auto-referidas, referidas pelo cuidador ou notadas pelo médico assistente, sem diagnóstico de demência. A amostra foi de conveniência e consecutiva. O estudo ocorreu no ambulatório do Serviço de Geriatria do Hospital das Clínicas da FMUSP, um hospital terciário de referência para toda a cidade de São Paulo.

### *Critérios de Inclusão*

Ter 60 anos ou mais, com queixa de memória auto-referida, ou notada por um acompanhante próximo ou pelo próprio médico, que aceitem participar do estudo e assinem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### *Critérios De Exclusão*

- Diagnóstico prévio de demência;
- Presença de delirium de acordo com os critérios do DSM-5;(57)
- Incapacidade de deambular sem auxílio de outra pessoa;
- Déficit visual, auditivo, motor ou de linguagem graves o suficiente para impedir a aplicação adequada da bateria neurocognitiva;
- Comorbidades descompensadas que limitem a realização da bateria neuropsicológica ou quem limitem a sobrevida estimada a menor que um ano;
- Estrangeiros sem domínio adequado da língua portuguesa.

## 2.3 Testes Cognitivos

A bateria neuropsicológica foi aplicada por profissionais de saúde treinados e com experiência na avaliação cognitiva de idosos. Um manual operacional foi preparado contendo uma compilação das regras de aplicação e de pontuação para cada teste.

Os testes foram apresentados e compilados em domínios cognitivos conforme a tabela abaixo:

<p><b>Aprendizado</b></p>	<p><b>Aprendizado Verbal de Hopkins Revisado <i>HVLT-R Total</i></b>: Avaliação da memória verbal de aprendizado através de uma lista de 12 palavras.</p> <p><b>Memória Lógica 1 – História A da <i>Wechsler Memory Scale – Revised (WMS-R)</i></b>: Avaliação da memória verbal de aprendizado em contexto mediante evocação de detalhes de uma história com 25 unidades de informação</p>
<p><b>Atenção</b></p>	<p><b>Dígitos – <i>WAIS-III</i></b>: avalia atenção e memória de trabalho, mediante repetição de números sequencias crescentes e na ordem inversa.</p> <p><b>Trilhas coloridas I</b>: avalia a atenção e velocidade psicomotora, mediante conexão em ordem crescente de números distribuídos em círculos coloridos numa folha de papel.</p>
<p><b>Linguagem</b></p>	<p><b>Nomeação de Boston – 30 itens</b>: Avalia nomeação por confrontação visual de figuras.</p> <p><b>Fluência categórica (animais)</b>: O sujeito deve dizer o maior número possível de animais em 60 segundos.</p>
<p><b>Função Visuoespacial</b></p>	<p><b>Orientação de Linhas – <i>RBANS</i></b>: avalia funções de percepção visuoespacial. O indivíduo deve julgar a posição de duas linhas anguladas em relação ao um padrão de comparação contendo 13 linhas.</p> <p><b>CLOX-1</b>: Avalia planejamento executivo e habilidade visuoconstrucional. O sujeito deve desenhar um relógio organizando os</p>

	números e ponteiros para marcar uma hora e 45 minutos.
<b>Função Executiva</b>	<p><b>Raciocínio Matricial – WASI:</b> avalia a organização perceptual e capacidade de abstração para resolução de problemas, mediante interpretação de padrões incompletos e escolha da figura faltante.</p> <p><b>Trilhas Coloridas 2:</b> utiliza alternância e controle inibitório para avaliar atenção complexa com demanda em funções executivas. O sujeito deve ligar os números em ordem crescente alternando entre duas cores.</p>
<b>Memória Episódica</b>	<p><b>HVLT-R Evocação Tardia:</b> Avalia memória verbal episódica, por uma evocação de uma lista de palavras</p> <p><b>HVLT-R Reconhecimento:</b> Avalia memória verbal episódica de reconhecimento, de uma lista lida anteriormente.</p> <p><b>Memória Lógica II</b></p>

Todos os testes foram previamente normatizados e a partir daí obtido valor de Z score que em conjunto com questionário funcional foi usado para classificação cognitiva: normal, comprometimento cognitivo leve e demência.

## 2.4. Questionário de qualidade de sono

### **Pittsburgh Sleep Quality Index**

Apesar do Pittsburgh Sleep Quality Index ser um questionário de qualidade de sono auto-aplicável, devido à baixa escolaridade da população estudada, o instrumento foi aplicado por um profissional de saúde.

O Pittsburgh Sleep Quality Índice (PSQI) foi criado em 1989 por Buysse. Este é um questionário que mede a qualidade e distúrbios relacionados ao sono, retrospectivamente, no último mês. Resulta em um escore global entre 0 a 21, sendo que valores maiores que 5 estão

relacionados a pior qualidade de sono. Ele é composto por 9 questões que abordam 7 áreas: qualidade subjetiva do sono, latência do sono, duração do sono, eficiência do sono, distúrbios do sono, uso de medicações hipnóticas e disfunção diurna. Cada uma das áreas pode ser pontuada entre 0 e 3, sendo que escores maiores são indicativos de pior qualidade de sono neste subitem. Este questionário foi validado para a língua portuguesa em 2011. (58) (59) (Anexo 1)

## 2.5 Questionário de sonolência diurna

### Escala de Sonolência de Epworth

Pelo mesmo motivo do questionário anterior, a escala de sonolência de Epworth também foi aplicada por um profissional de saúde do ambulatório do Serviço de Geriatria.

A escala de sonolência de Epworth é composta por 8 questões que avalia a propensão de cochilar durante o dia. O indivíduo classifica, em 8 situações corriqueiras, sua chance de cochilar em: nenhuma chance=0, probabilidade pequena=1, probabilidade média=2 e alta probabilidade=3. Quanto maior a pontuação, maior a sonolência e valores acima de 10 são indicativos de sonolência excessiva diurna. (60) (61) (Anexo 2)

## 2.6 Actigrafia

Todos os participantes do estudo foram convidados a usar o actígrafo durante 7 dias consecutivos, podendo declinar o seu uso sem que interferisse na participação das outras fases do estudo.

O actígrafo de pulso é um monitor portátil e não invasivo desenvolvido para rastrear e quantificar diferentes padrões de movimentação através de um acelerômetro que mede a força de inércia gerada quando uma massa é afetada pela mudança de velocidade. (Figura 3) O aparelho Act Trust (Condor Instruments, São Paulo, Brasil) foi utilizado para determinar o padrão de sono e



vigília dos indivíduos em seu ambiente natural, assim como o espectro de luminosidade e intensidade de atividade diurna e noturna, através de seu software com algoritmos pré determinados. (62).

Este actígrafo é equipado com acelerômetro de 3 eixos, sensores de temperatura do indivíduo e do ambiente, assim como sensor de luz vermelho-verde-azul. Ele foi configurado para registrar os dados e processá-los com o algoritmo em PIM (Proportional Integral Mode) em épocas de 60 segundos, gerando 1440 pontos de análise por dia.

Os participantes foram orientados a usar o dispositivo em seu braço não dominante por 7 dias consecutivos. Não foi solicitado que acionassem o botão do dispositivo para marcar o apagar das luzes ou despertar pela dificuldade de manuseio do botão, que era muito pequeno.

Os seguintes parâmetros de sono foram calculados através do software do produto.

#### **Tradicionais:**

- TTS: tempo total de sono (em minutos),
- WASO (wake after sleep onset): tempo que está desperto após início do sono (em minutos),
- eficiência do sono: tempo dormindo/tempo deitado na cama (em %)

#### **Não paramétricos: (49)**

- M10: atividade diurna (medida de atividade nas 10 horas mais ativas do dia, em contagem por minuto).
- L5: atividade noturna (medida de atividade nas 5 horas contínuas menos ativas do dia, em contagem por minuto)
- RA: amplitude de repouso-atividade. O cálculo da diferença entre M10 e L5 em relação ao padrão de atividade de 24 horas. Quanto maior a amplitude, mais saudável o indivíduo.

$$RA = \frac{M10 - L5}{M10 + L5}$$

- Variabilidade intradiária (IV): medida de fragmentação do ritmo de atividade em 24 horas, decorrentes de sonolência diurna e despertares noturno, por exemplo. Reflete a frequência e extensão de transição entre períodos de repouso e atividade por períodos de 60 minutos.

Valores são medidos entre 0 e 2, sendo que 0 indica acoplamento em curva senoidal perfeita e 2 indica ruído Gaussiano. Valores maiores refletem maior fragmentação de ritmo.

- Estabilidade interdiária (IS): dado sobre a sincronização do ritmo de atividade de 24 horas ao ciclo claro-escuro de 24 horas. Valores são medidos entre 0 e 1, sendo 1 indicativo de estabilidade perfeita e 0 indica ruído Gaussiano. Maior valor de IS infere melhor sincronização.

Todos os participantes foram instruídos a preencher um diário do sono durante o período em que usaram o actígrafo. Porém, durante os primeiros 6 meses da coleta dos dados de actigrafia, menos de 10% dos participantes preencheram o diário do sono, sendo este diário abandonado a partir de então. Outra ressalva foi a falha na sinalização do momento em que o paciente deitou para dormir através de botão a ser pressionado. Foi identificado que os pacientes tinham muita dificuldade em manusear o botão, de tamanho diminuto, o que causava ansiedade. Esta orientação também foi retirada durante o estudo.



Figura 3: Actígrafo ActTrust (Condor Instrument ®) (<https://www.condorinst.com.br>)

## 2.7 Poligrafia

Todos os participantes do estudo foram convidados a usar o polígrafo durante 1 noite, podendo declinar o seu uso sem que interferisse na participação das outras fases do estudo. Os que aceitaram receberam instruções verbais e por escrito para que pudessem consultar em casa, se necessário.

Para a análise do padrão respiratório durante o sono, um monitor portátil de teste domiciliar de apnéia do sono (ApneaLink) foi usado para gravar oximetria de pulso, fluxo aéreo nasal e cinta de esforço respiratório. (Figura 4) Este é considerado um dispositivo do tipo III, já validado para diagnóstico de apnéia do sono.(63) Esta avaliação foi realizada durante uma noite no domicílio do paciente. As seguintes definições foram usadas de acordo com os critérios da *American Association of Sleep Medicine (AASM)*. (64)

Apneia: redução no fluxo de ar de ao menos 90% do basal por 10 ou mais segundos.

Hipopneia: redução do fluxo de ar maior que 30% em relação ao basal por 10 segundo ou mais, associado a uma queda de saturação maior ou igual a 3%.

Foram medidos:

- Índice de apneia e hipopneia (IAH): soma dos eventos dividido pelo total de horas de estudo.
  - índice de apneias obstrutivas: número de apneias obstrutivas por hora.
  - índice de apneias centrais: número de apneias centrais por hora
  - índice de hipopneias: número de hipopneias por hora
- Índice de dessaturação: número de dessaturações por hora.
- Saturação mínima de oxigênio.
- Porcentagem de tempo com saturação menor que 90%.



Figura 4: Aparelho ApneaLink (Resmed ®) para teste domiciliar de apnéia do sono (1013466\_apnealink-plus-brochure\_amer\_por.pdf)

## 2.8 Revisão de Prontuário

Uma vez que todos os participantes foram recrutados entre os idosos com seguimento ambulatorial regular no Serviço de Geriatria do HC-FMUSP, os dados clínicos foram obtidos por revisão de prontuários eletrônicos relativos aos atendimentos nesse mesmo serviço. Foi avaliada a prescrição de medicações hipnóticas e com ação em sistema nervoso central que possam interferir no padrão de sono do paciente.

Foi calculado o escore da escala *Anticholinergic Cognitive Burden* (ACB). (65) Nesta escala, medicações com afinidade por receptores muscarínicos, mas sem evidência clínica de impacto cognitivo, recebem 1 ponto. Medicações reconhecidamente anticolinérgicas e com impacto clínico documentado recebem 2 ou 3 pontos de acordo com a facilidade com que cruzam a barreira hematoencefálica e o risco de delirium. A soma total dos pontos atribuídos à uma prescrição fornece uma medida global de carga anticolinérgica que tem sido associada ao risco de declínio cognitivo.

## 2.9 Sintomas Depressivos e Ansiosos

Os sintomas depressivos e ansiosos foram avaliados, visto seu impacto na qualidade de sono dos indivíduos. Sintomas depressivos foram avaliados através da versão brasileira do *Patient Health Questionnaire - 9* (PHQ-9). Trata-se de um questionário com 9 itens correspondentes aos critérios de depressão do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) (57). O indivíduo responde sobre a frequência de cada sintoma nas duas últimas semanas, com quatro respostas possíveis: nenhuma vez; alguns dias; mais de metade dos dias; quase todos os dias. As respostas recebem 0, 1, 2 e 3 pontos respectivamente. A pontuação total varia de 0 a 27 e foi utilizada como variável intervalar discreta. (Anexo 3)

O diagnóstico operacionalizado de Transtorno Depressivo Maior é realizado quando uma resposta de peso 2 ou 3 é atribuída a pelo menos 5 dos 9 sintomas, sendo um deles “anedonia” ou “tristeza”. O diagnóstico de depressão subsindrômica é realizado quando uma resposta de peso 2 ou 3 é dada para 2 a 4 dos 9 sintomas, sendo um deles “anedonia” ou “tristeza”. As pontuações 5, 10, 15 e 20 foram utilizadas as para definir depressão leve, moderada, moderadamente grave e grave respectivamente. (66)

Os sintomas ansiosos foram avaliados através da versão brasileira da escala *Generalized Anxiety Disorder 7-item* (GAD-7). Trata-se de um questionário com 7 itens correspondentes aos sintomas descritos nos critérios de ansiedade generalizada do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM). (57) O indivíduo responde sobre a frequência de cada sintoma nas duas últimas semanas, com quatro respostas possíveis: nenhuma vez; alguns dias; mais de metade dos dias; quase todos os dias. As respostas recebem 0, 1, 2 e 3 pontos respectivamente. A pontuação total varia de 0 a 21 e foi utilizada como variável intervalar discreta. (Anexo 4)

O diagnóstico operacionalizado de síndrome de ansiedade é realizado quando uma resposta de peso 2 ou 3 é atribuída a pelo menos 4 dos 7 sintomas, sendo um deles o primeiro (nervosismo e ansiedade). As pontuações 5, 10 e 15 foram utilizadas para definir sintomas ansiosos leves, moderados ou graves respectivamente. (67)

## 2.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise descritiva da amostra populacional foi feita por meio de média e desvio padrão para variáveis numéricas contínuas e frequência absoluta e relativa para variáveis categóricas. A comparação entre grupos foi feita através do chi-quadrado para variáveis categóricas, teste T de student (comparação entre 2 grupos) ou ANOVA (comparação de mais de 2 grupos) para variáveis contínuas.

As variáveis independentes foram os seguintes parâmetros de sono avaliados: ESS, tempo total de sono, WASO, eficiência de sono, M10, L5, IV, IS, RA, IAH, taxa de dessaturação (número de episódios de dessaturação dividido pelo tempo total de sono) e porcentagem de tempo com saturação abaixo de 90%. As variáveis dependentes foram o desempenho cognitivo global e em

cada domínio cognitivo (memória inicial e tardia, função executiva, atenção, linguagem e função visuo-espacial) através do Z-score. O escore individual dos testes em cada domínio cognitivo foi convertido para Z-score, subtraindo a pontuação de cada participante pela média da amostra e dividindo essa diferença pelo desvio-padrão da amostra. Então foi realizada o Z-score da média de cada domínio para a obtenção de uma medida global de cognição. Este método ajuda a minimizar o efeito chão e teto e outras fontes de variabilidade.

Para comparar os diferentes parâmetros de sono com o desempenho cognitivo foram utilizados modelos de regressão linear. Os modelos foram ajustados para variáveis sociodemográficas (idade, sexo e educação) e a seguir para comorbidades (Índice de Comorbidade de Charlson) e depressão (PHQ-9).

Para a comparação entre os diferentes grupos cognitivos (normal, comprometimento cognitivo leve e demência inicial) foi utilizado o método de regressão logística multinomial. Os modelos foram ajustados para as mesmas variáveis sociodemográficas, de comorbidade e depressão supracitadas.

A análise foi realizada através do Stata14.2 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

## **CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HC-FMUSP, sob o parecer número 62280916.7.0000.0068, cuja linha principal de pesquisa é intitulada “Testes cognitivos ajustados por inteligência pré mórbida em uma coorte de fragilidade cognitiva.” Este foi um projeto guarda-chuva que teve a dra. Regina Miksian Magaldi como pesquisadora responsável.

Todos os pacientes encaminhados foram orientados sobre os procedimentos a serem realizados no estudo e convidados a participar do projeto de pesquisa. Aqueles que aceitaram, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Anexo 5) em 2 vias, sendo uma arquivada e outra mantida com o participante. Os participantes poderiam optar pela leitura e aceite do Termo de Consentimento pelo familiar em caso de incapacidade de ler ou dificuldade

em compreender o projeto. Os participantes que recusaram a participação, foram convidados a manter o seguimento no ambulatório de memória, sem prejuízo.

### 3. RESULTADOS

Entre junho de 2016 a abril de 2019, foram recrutados 212 indivíduos do Ambulatório de Geriatria do HCFMUSP que concordaram com a participação no projeto de pesquisa. Na análise inicial, obtivemos resposta de 199 questionários de qualidade de sono de Pittsburgh e 198 escalas de sonolência de Epworth. Destes, obtivemos resultado da actigrafia de 109 participantes, e da poligrafia de 105 (86 com ambos actigrafia e poligrafia). O principal motivo de recusa foi a indisponibilidade para trazer os dispositivos em 1 semana, pessoalmente ou através de familiar. A análise comparativa entre o grupo com dados de actigrafia e o grupo que não fez o exame não mostrou diferença estatística na maioria das características, com exceção de insuficiência renal crônica (Tabela 1).

Os pacientes que completaram a actigrafia (n=109) tinham média de idade de  $79,3 \pm 6,3$  anos, sendo 26,7% do sexo masculino, com baixa escolaridade (5,6 anos  $\pm 5,2$  anos), 40,4% era casado e a maioria brancos (67,9 %).

Quanto às comorbidades, 14,7% tinham antecedente de infarto agudo do miocárdio, 11,9% insuficiência cardíaca congestiva, 3,7% doença arterial periférica, 27,5% diabetes mellitus, 73,4% hipertensão arterial sistêmica, 7,3% doença cérebro vascular, 2,8% doença renal crônica (creatinina > 3mg/dL), 6,4% doença pulmonar obstrutiva crônica e 6,5% insônia. O índice de comorbidades de Charlson foi em média  $1.2 \pm 1.4$ .

Os participantes usavam elevado número de medicações prescritas:  $7,5 \pm 3,8$  e tinham carga colinérgica baixa (ACB score =  $1,0 \pm 1,4$ ). Os participantes apresentaram sintomas depressivos leves, com PHQ-9:  $6,9 \pm 6,2$ ; além de poucos sintomas ansiosos, com GAD-7:  $4,9 \pm 5,6$ .

A pontuação média do PSQI foi  $7,7 \pm 4,9$ , indicando uma qualidade de sono ruim nesta amostra. Os pacientes do estudo apresentaram sonolência diurna média:  $5,5 \pm 5,1$  o que sugere não haver sonolência diurna importante.

Dentre os 109 participantes, 25 (19,3%) tinham cognição normal, 63 (57,8%) comprometimento cognitivo leve e 21 (19,3%) demência em fase inicial. Estes grupos diferiam em idade, educação e comorbidades. (Tabela 2)

Tabela 1: Comparação das características demográficas do grupo que fez actigrafia (incluídos) em relação aos indivíduos que não fizeram o exame (excluídos).

	<i>Incluídos (n=109)</i> <i>% ou média (DP)</i>	<i>Excluídos (n=103)</i> <i>% ou média (DP)</i>	<i>p</i>
Idade (anos)	79,33 (6,33)	80,82 (6,74)	0,08
Homem	25,69%	25,24%	0,90
Escolaridade (anos)	5,57 (5,18)	5,59 (4,38)	0,72
Índice de Charlson	1,21 (1,38)	1,44 (1,68)	0,27
IAM	14,68%	10,68%	0,36
ICC	11,93%	20,39%	0,10
DAP	3,67%	4,85%	0,68
Diabetes	27,52%	33,01%	0,67
Hipertensão arterial	73,39%	79,61%	0,35
AVC	7,34%	9,71%	0,55
IRC	2,75%	9,71%	0,03
DPOC	6,42%	4,85%	0,55
Medicações (no.)	7,52 (3,75)	7,23 (3,33)	0,52
PHQ-9	6,91 (6,25)	7,03 (5,67)	0,92
GAD-7	4,91 (5,58)	5,18 (4,95)	0,79
Epworth	5,50 (5,10)	5,56 (4,34)	0,93

IAM: infarto agudo do miocárdio; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; DAP: doença arterial periférica; AVC: acidente vascular cerebral; IRC: insuficiência renal crônica; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9; GAD-7: Generalized Anxiety Disorder 7-item.

A comparação entre grupos foi feita através do teste T de student para variáveis contínuas com distribuição normal e chi-quadrado para variáveis categóricas.



Tabela 2: Comparação das características demográficas e de ritmo repouso-atividade entre os grupos de acordo com a classificação cognitiva

<b>Variável</b>	<b>Total (n=109) % ou média (DP)</b>	<b>Normal (n=25) % ou média (DP)</b>	<b>CCL (n=63) % ou média (DP)</b>	<b>Demência (n=21) % ou média (DP)</b>	<b>p</b>
Idade (anos)	79.33 (6.33)	76.44 (6.88)	79.88 (5.64)	81.14 (6.81)	0.02
Masculino	25.69%	32,0%	22,22%	28,57%	0.60
Educação (anos)	5.57 (5.18)	6.08 (5.33)	6.38 (5.24)	2.57 (3.74)	0.01
Branco	67.89%	56,0%	69.84%	76.19%	0.25
CCI	1.21 (1.38)	0.64 (0.95)	1.31 (1.49)	1.57 (1.36)	0.04
PHQ-9	6.91 (6.25)	6.52 (6.23)	7.17 (6.53)	6.61 (5.62)	0.88
M 10	4266.73 (1588.21)	5070.09 (1753.61)	4194.25 (1349.68)	3527.81 (1699.16)	0.003
L5	74.13 (64.89)	77.99 (64.82)	73.41 (57.52)	71.69 (86.10)	0.94
IV	0.73 (0.16)	0.67 (0.12)	0.73 (0.12)	0.84 (0.26)	0.002
IS	0.45 (0.10)	0.49 (0.09)	0.44 (0.09)	0.43 (0.12)	0.06
RA	0.96 (0.04)	0.96 (0.03)	0.96 (0.03)	0.94 (0.08)	0.20
TTS (minutos)	451.54 (115.85)	415 (77.90)	451.55 (109.68)	495 (155.72)	0.06
Eficiência do sono (%)	88.07 (5.22)	87.96 (6.47)	88.13 (4.49)	88.06 (5.87)	0.99
WASO (minutos)	59.50 (23.98)	58.3 (27.61)	58.88 (20.32)	62.76 (29.93)	0.78

CCL: comprometimento cognitivo leve; CCI: índice de comorbidade de Charlson; PHQ-9 Patient Health Questionnaire-9; M10 atividade diurna; L5: atividade noturna; IV: variabilidade intradiária; IS: estabilidade interdiária; RA: amplitude relativa de repouso-atividade; TTS: tempo total de sono; WASO: wake after sleep onset

A comparação entre grupos foi feita através do teste chi-quadrado para variáveis categóricas e ANOVA para variáveis contínuas.

### 3.1 Actigrafia

Todos os participantes utilizaram o dispositivo por no mínimo 5 dias. O grupo submetido à actigrafia teve M10 média de  $4266,7 \pm 1588,2$ ; L5 média de  $74,1 \pm 64,9$ ; variabilidade intradiária média de  $0,7 \pm 0,2$ ; estabilidade interdiária de  $0,5 \pm 0,1$ ; e amplitude repouso-atividade (RA) média de  $1,0 \pm 0,5$ . (Figura 5) O tempo total de sono médio foi  $451,5 \text{ min} \pm 115,9$  por dia, com eficiência média de  $88,1\% \pm 5,2$  e tempo desperto após iniciar o sono (WASO)  $59,5 \text{ min} \pm 24,0$  (Tabela 3). Os grupos classificados como: normal, CCL e demência diferiam em termos de M10 e IV. (tabela 2)

Tabela 3. Características do padrão atividade-reposo analisado pela actigrafia (n=109)

<i>Variáveis</i>	<i>Média ou %</i>	<i>Mínima-máxima</i>
10 horas mais ativo (M10)	4266,7 (1588,2)	899,0-10271,3
5 horas menos ativo (L5)	74,1 (64,9)	2,1-415,4
Variabilidade intradiária (IV)	0,7 (0,2)	0,5-1,4
Estabilidade interdiária (IS)	0,5 (0,1)	0,2-0,7
Amplitude atividade-reposo (RA)	1,0 (0,5)	0,7-1,0
Tempo total de sono (min)	451,5 (115,9)	174-713
Eficiência do sono (%)	88,1(5,2)	64,6-97,1
WASO (min)	59,5 (24,0)	22-146

WASO: wake after sleep onset

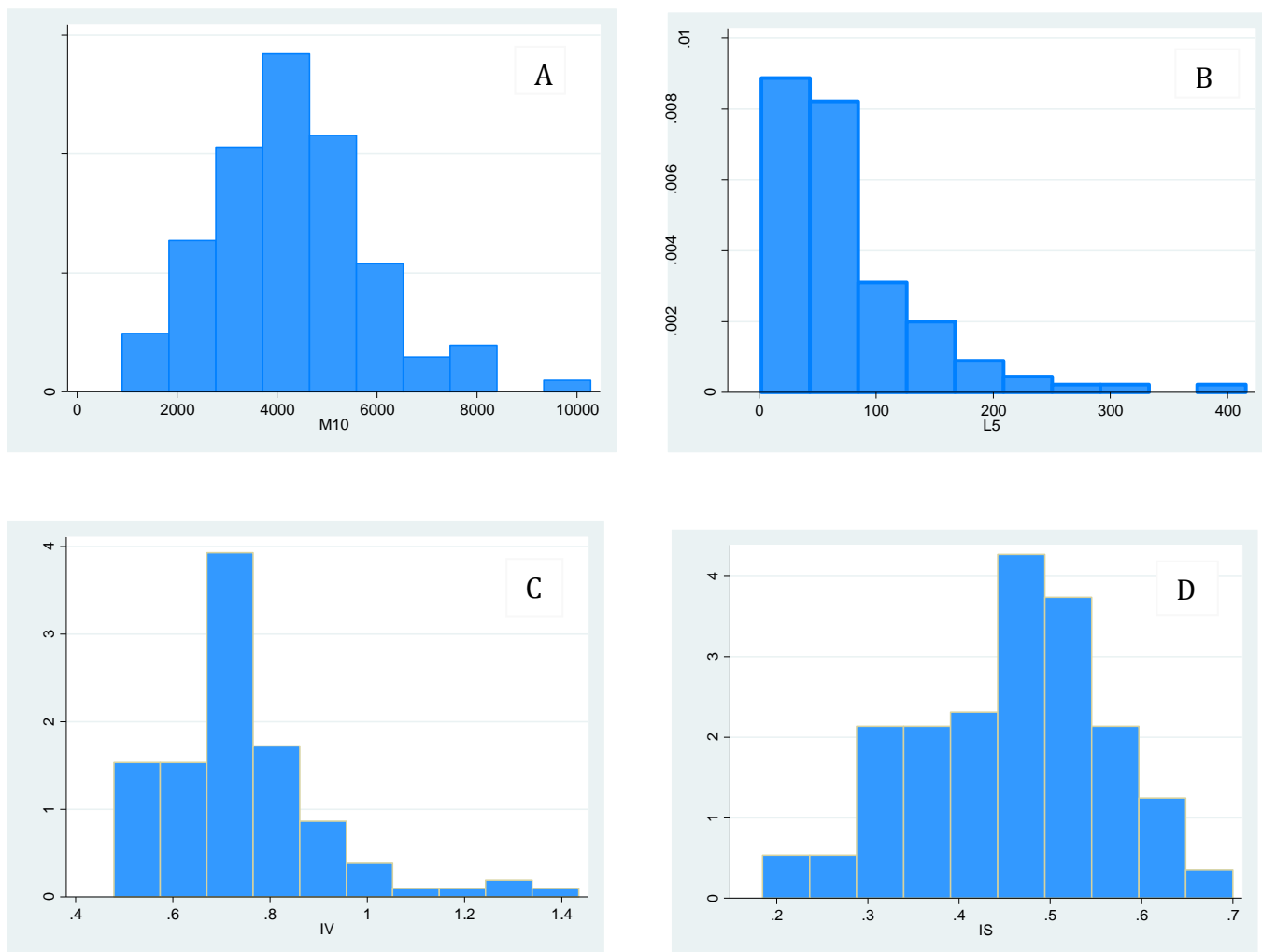


Figura 5: Histogramas da distribuição das variáveis não paramétrica M10 (A), L5 (B), IV (C), IS (D) na amostra (n=109)

Inicialmente, foram analisadas variáveis não paramétricas e performance cognitiva. Encontramos associação entre as 10 horas mais ativas (M10) e linguagem ( $\beta=0,160$ ; IC95%= 0,007 a 0,314;  $p=0,04$ ) e função visuo-espacial ( $\beta=0,158$ ; IC95%= 0,009 a 0,307;  $p=0,04$ ) na análise ajustada para variáveis socioeconômicas e comorbidades. Este achado sugere que uma maior atividade durante o dia poderia ter impacto positivo na performance destes domínios cognitivos. (Tabela 4) (Figura 6 e 7)

Por outro lado, uma maior atividade no período L5 teve associação inesperada com melhor performance em memória imediata após ajuste para variáveis de confusão ( $\beta=0,178$ ; IC95%= 0,012 a 0,345;  $p=0,04$ ). A amplitude atividade-reposo (RA) não teve associação com nenhum domínio cognitivo ou escore global. (Tabela 5)

Tabela 4: Associação das 5 horas menos ativas (L5) e 10 horas mais ativas (M10) com performance cognitiva (n=109)

		Sem ajuste		Modelo 1		Modelo 2	
		$\beta$ (IC 95%)	p	$\beta$ (IC 95%)	p	$\beta$ (IC 95%)	p
<b>Memória imediata</b>	L5	0,149(-0,040;0,339)	0,12	0,175(0,010;0,340)	0,04	0,178 (0,012; 0,345)	0,04
	M10	0,120 (-0,071; 0,310)	0,22	0,075 (-0,084; 0,234)	0,35	0,070 (-0,093; 0,233)	0,40
<b>Memória tardia</b>	L5	0,123 (-0,067; 0,313)	0,20	0,127 (-0,042; 0,296)	0,14	0,134 (-0,035; 0,304)	0,12
	M10	0,185 (-0,003 a 0,373)	0,05	0,135 (-0,025; 0,295)	0,10	0,126 (-0,037; 0,289)	0,13
<b>Atenção</b>	L5	0,050 (-0,242; 0,141)	0,60	-0,003(-0,161; 0,154)	0,97	0,004(-0,155; 0,162)	0,96
	M10	0,107 (-0,084; 0,297)	0,27	0,074 (-0,075; 0,221)	0,33	0,079 (-0,072; 0,231)	0,30
<b>Linguagem</b>	L5	-0,009 (-0,200; 0,183)	0,93	-0,056 (-0,217; 0,105)	0,48	-0,052 (-0,111; 0,215)	0,53
	M10	0,172 (-0,017; 0,361)	0,07	0,147 (-0,003; 0,298)	0,06	0,160 (0,007; 0,314)	0,04
<b>Função executiva</b>	L5	0,002 (-0,190; 0,193)	0,98	-0,041 (-0,180; 0,097)	0,56	-0,030 (-0,168; 0,108)	0,67
	M10	0,098 (-0,092; 0,289)	0,31	0,033 (-0,99; 0,164)	0,62	0,048 (-0,084; 0,180)	0,47
<b>Visuo-espacial</b>	L5	0,048 (-0,143; 0,239)	0,62	0,015 (-0,142; 0,171)	0,85	0,014 (- 0,144; 0,173)	0,86
	M10	0,193 (0,005; 0,381)	0,04	0,155 (0,010; 0,300)	0,04	0,158 (0,010; 0,310)	0,04
<b>Global</b>	L5	0,071 (-0,121; 0,262)	0,47	0,042 (-0,093; 0,177)	0,54	0,048 (-0,088; 0,185)	0,49
	M10	0,170 (-0,019; 0,359)	0,08	0,120 (-0,006; 0,246)	0,06	0,124 (-0,005;0,253)	0,06

L5: intensidade das 5-horas menos ativas; M10: intensidade das 10-horas mais ativas

Modelo 1: Modelo de regressão linear ajustado para variáveis sociodemográficas (idade, sexo e educação)

Modelo 2: Modelo de regressão linear ajustado para comorbidades (índice de comorbidade de Charlson) e depressão (PHQ-9)

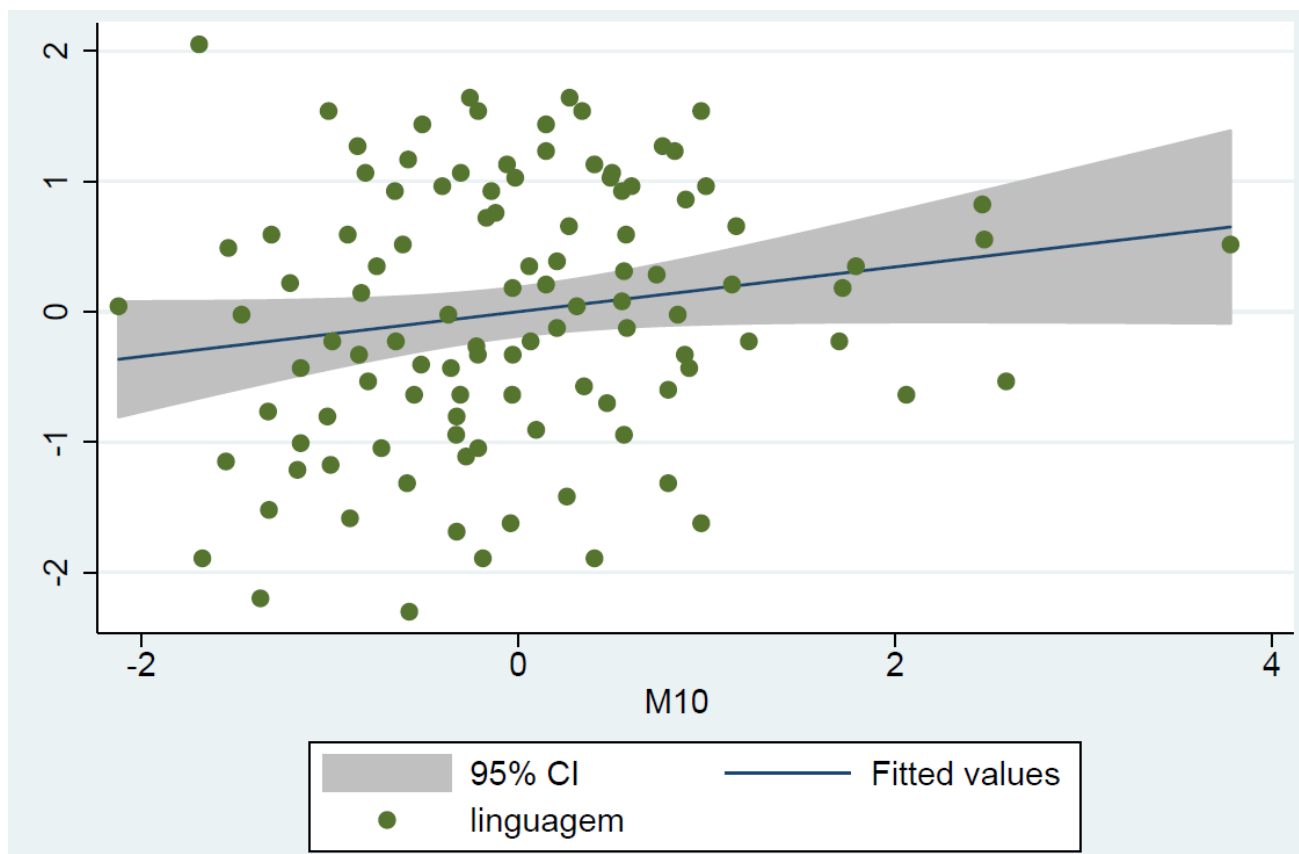


Figura 6: Gráfico de dispersão da correlação entre medida de atividade diurna (M10) e desempenho em linguagem.

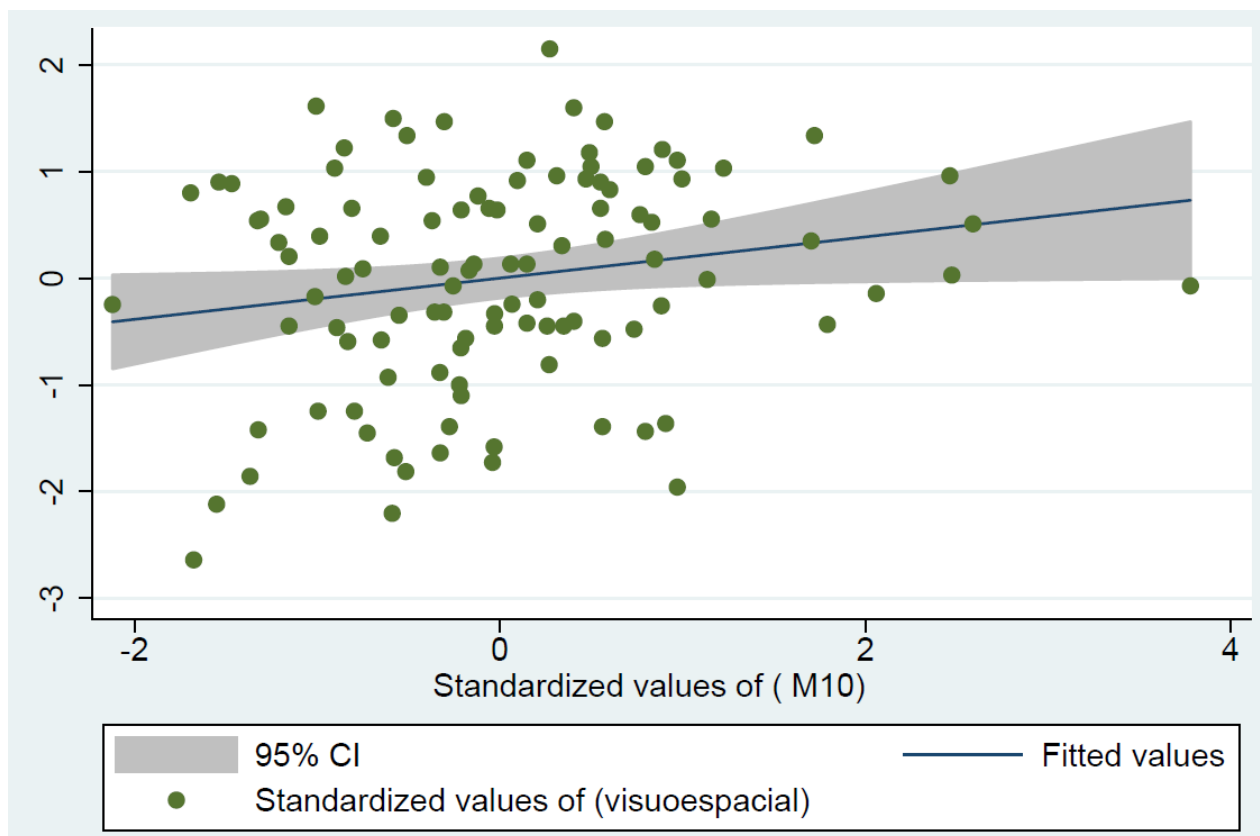


Figura 7: Gráfico de dispersão da correlação entre medida de atividade diurna (M10) e desempenho visuoespacial

Tabela 5: Associação da amplitude relativa do ritmo (RA) com performance cognitiva (n=109)

	Sem ajuste		Modelo 1		Modelo 2	
	$\beta$ (IC 95%)	p	$\beta$ (IC 95%)	p	$\beta$ (IC 95%)	p
<b>Memória imediata</b>	-0,046 (-0,238; 0,145)	0,63	-0,114 (-0,287;0,059)	0,19	-0,125 (-0,302; 0,051)	0,16
<b>Memória tardia</b>	0,0004 (-0,191; 0,192)	0,996	-0,042 (-0,218;0,134)	0,64	-0,062 (-0,240; 0,117)	0,50
<b>Atenção</b>	0,022 (-0,170; 0,213)	0,82	0,044 (-0,119; 0,206)	0,59	0,036 (-0,129; 0,202)	0,66
<b>Linguagem</b>	0,065 (-0,126; 0,256)	0,50	0,082 (-0,084; 0,248)	0,33	0,082 (-0,088; 0,251)	0,34
<b>Função executiva</b>	0,031 (-0,161; 0,222)	0,75	0,009 (-0,135; 0,153)	0,90	0,0004 (-0,144; 0,145)	0,96
<b>Visuo-espacial</b>	0,038 (-0,154; 0,229)	0,70	0,033 (-0,128; 0,195)	0,69	0,033 (-0,132; 0,199)	0,69
<b>Global</b>	0,021 (-0,170; 0,213)	0,83	0,002 (-0,138;0,142)	0,97	-0,007(-0,150; 0,136)	0,93

RA: amplitude relativa do ritmo (diferença entre pico e vale de atividade)

Modelo 1: Modelo de regressão linear ajustado para variáveis sociodemográficas (idade, sexo e educação)

Modelo 2: Modelo de regressão linear ajustado para comorbidades (índice de comorbidade de Charlson) e depressão (PHQ-9)



Na análise da sincronização com ciclo claro-escuro, não houve associação entre a estabilidade interdiária e cognição. Por outro lado, a variabilidade intradiária (IV) teve associação negativa com função visuo-espacial ( $\beta = -0,172$ ; IC95% = -0,322 a -0,023;  $p = 0,02$ ) e escore cognitivo global ( $\beta = -0,136$ ; IC95% = -0,265 a -0,007;  $p = 0,04$ ) após ajuste para fatores de confusão. Estes achados sugerem que a fragmentação do ritmo pode ter impacto negativo na performance cognitiva visuoespacial, assim como na global. (Tabela 6) (Figuras 7 e 8)

Tabela 6: Associação de fragmentação de ritmo (IV) e sincronização do ritmo e ciclo claro-escuro (IS) com cognição (n=109)

		Sem ajuste		Modelo 1		Modelo 2	
		$\beta$ (IC 95%)	p	$\beta$ (IC 95%)	p	$\beta$ (IC 95%)	p
<b>Memória imediata</b>	IV	-0,132 (-0,321;0,058)	0,17	-0,079 (-0,238;0,079)	0,32	-0,073 (-0,236;0,091)	0,38
	IS	-0,080 (-0,271; 0,111)	0,40	-0,014 (-0,174; 0,146)	0,86	-0,025 (-0,192; 0,141)	0,76
<b>Memória tardia</b>	IV	-0,167 (-0,356; 0,022)	0,08	-0,125 (-0,284;0,035)	0,13	-0,109 (-0,273; 0,055)	0,19
	IS	-0,029 (-0,221; 0,162)	0,76	0,043 (-0,119; 0,205)	0,60	-0,029 (-0,138; 0,196)	0,73
<b>Atenção</b>	IV	-0,157 (-0,346; 0,032)	0,10	-0,138 (-0,285; 0,009)	0,06	-0,137 (-0,288; 0,013)	0,07
	IS	-0,032 (-0,223; 0,160)	0,74	0,082 (-0,067; 0,231)	0,28	0,093 (-0,060; 0,247)	0,23
<b>Linguagem</b>	IV	-0,156 (-0,345;0,034)	0,10	-0,129 (-0,281; 0,022)	0,09	-0,135 (-0,290;0,020)	0,09
	IS	-0,040 (-0,232; 0,151)	0,68	0,062 (-0,092; 0,215)	0,42	0,077 (-0,081; 0,236)	0,34
<b>Função executiva</b>	IV	-0,124 (-0,314; 0,066)	0,20	-0,074 (-0,205; 0,057)	0,26	-0,075 (-0,207; 0,057)	0,26
	IS	-0,113 (-0,303; 0,078)	0,24	-0,017 (-0,150; 0,115)	0,79	0,004 (-0,131; 0,128)	0,96
<b>Visuo-espacial</b>	IV	-0,198 (-0,386; -0,010)	0,04	-0,167 (-0,312;-0,022)	0,02	-0,172 (-0,322;-0,023)	0,02
	IS	-0,008 (-0,200; 0,183)	0,93	0,093 (-0,055; 0,241)	0,21	0,096 (-0,058; 0,250)	0,22
<b>Global</b>	IV	-0,181 (-0,369; 0,007)	0,06	-0,138 (-0,264; -0,012)	0,03	-0,136 (-0,265;-0,007)	0,04
	IS	-0,059 (-0,250; 0,133)	0,54	0,048 (-0,080; 0,177)	0,46	0,053 (-0,080; 0,186)	0,43

IV: Variabilidade intradiária (fragmentação de ritmo atividade-reposo); IS: estabilidade interdiária (sincronização do ritmo atividade-reposo com o ciclo claro-escuro)

Modelo 1: Modelo de regressão linear ajustado para variáveis sociodemográficas (idade, sexo e educação)

Modelo 2: Modelo de regressão linear ajustado para comorbidades (índice de comorbidade de Charlson) e depressão (PHQ-9),

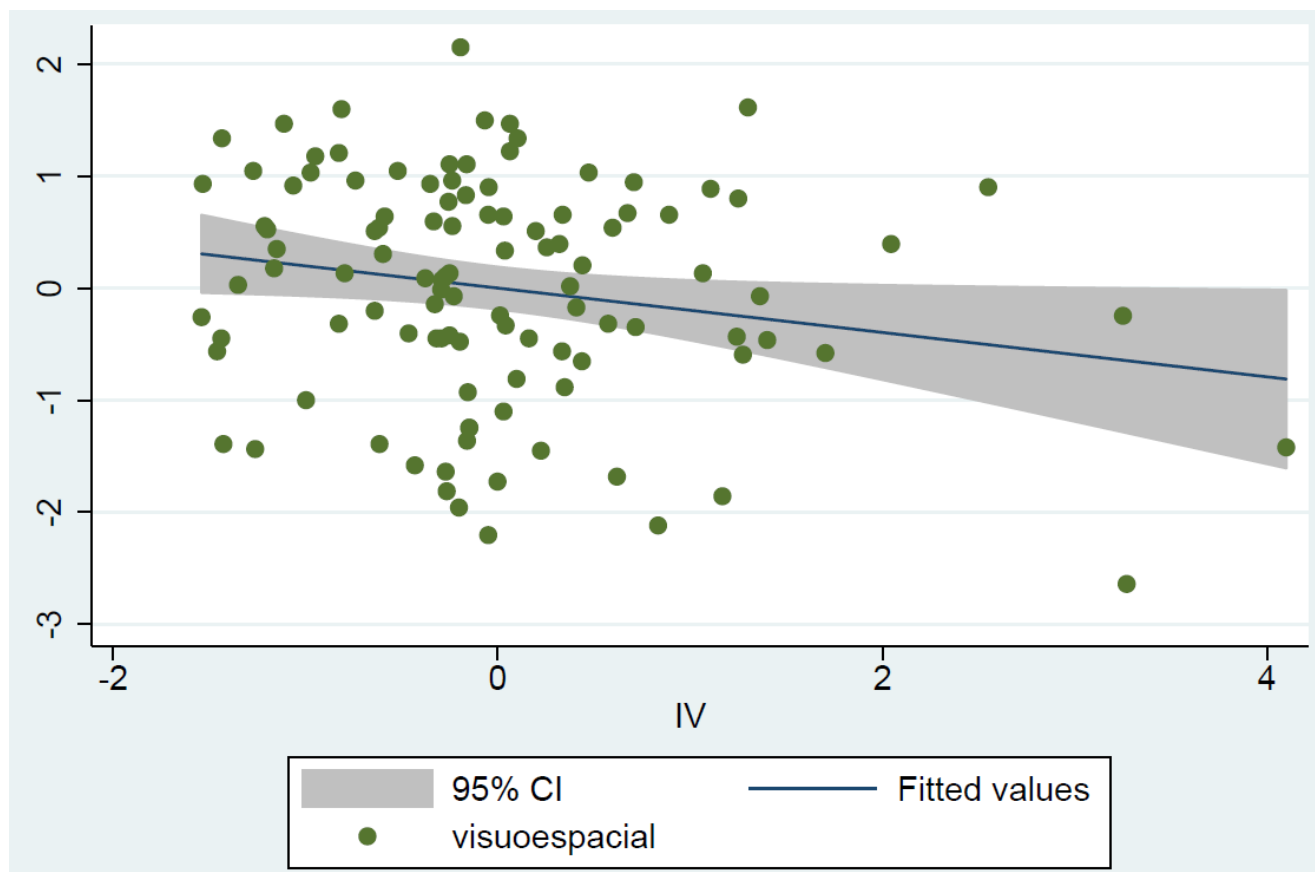


Figura 7: Gráfico de dispersão da correlação entre medida fragmentação de ritmo (IV) e desempenho visuo-espacial.

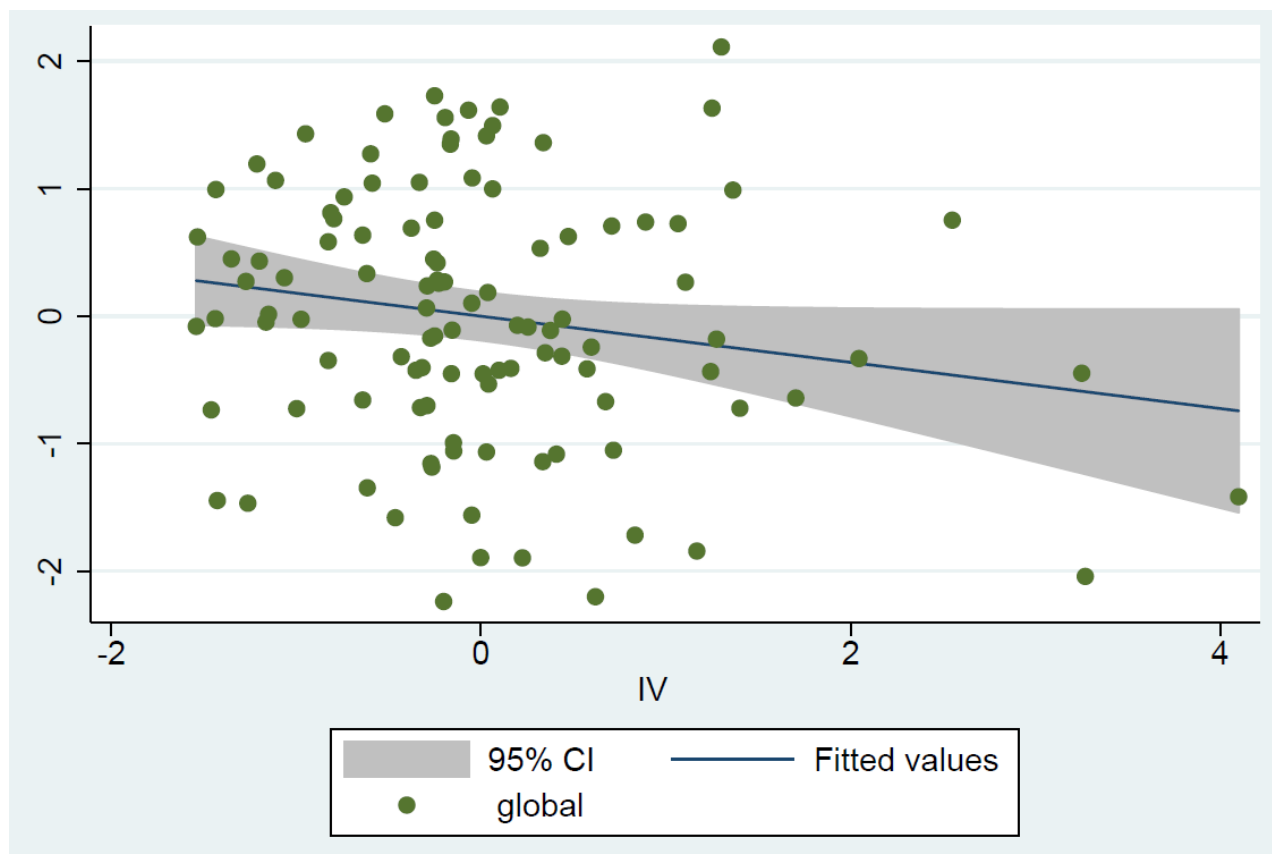


Figura 8: Gráfico de dispersão da correlação entre medida fragmentação de ritmo (IV) e desempenho cognitivo global.

Ao investigarmos os dados de sono obtidos pela actigrafia, encontramos associação entre maior tempo total de sono e pior desempenho em memória tardia ( $\beta = -0,171$ ; 95%CI= -0,333 a -0,010;  $p=0,04$ ), (Tabela 7) Já a eficiência do sono e a fragmentação do sono (WASO) não mostraram correlação com nenhum escore cognitivo. (Tabela 8).

Tabela 7: Associação do tempo total de sono (TST) e eficiência do sono (SE) com performance cognitiva (n=109)

		Sem ajuste		Modelo 1		Modelo 2	
		$\beta$ (IC 95%)	p	$\beta$ (IC 95%)	p	$\beta$ (IC 95%)	p
<b>Memória imediata</b>	TST	-0,259 (-0,444;-0,074)	0,007	-0,145(-0,304;0,014)	0,07	-0,142(-0,303;0,020)	0,09
	SE	-0,135 (-0,325; 0,055)	0,16	-0,129 (-0,286; 0,027)	0,10	-0,126 (-0,285; 0,032)	0,12
<b>Memória tardia</b>	TST	-0,298 (-0,481;-0,115)	0,002	-0,177 (-0,337; -0,017)	0,03	-0,171(-0,333; -0,010)	0,04
	SE	-0,155 (-0,344; 0,35)	0,11	-0,140 (-0,298; 0,019)	0,08	-0,132 (-0,292; 0,027)	0,10
<b>Atenção</b>	TST	-0,185(-0,373;0,003)	0,05	-0,028 (-0,179; 0,123)	0,71	-0,031 (-0,184; 0,121)	0,69
	SE	-0,051 (-0,242; 0,140)	0,60	-0,006 (-0,154; 0,142)	0,94	-0,004 (-0,154; 0,145)	0,96
<b>Linguagem</b>	TST	-0,162 (-0,351; 0,028)	0,09	-0,016 (-0,171; 0,139)	0,84	-0,022 (-0,179;0,135)	0,78
	SE	-0,016 (-0,207; 0,176)	0,87	0,021 (-0,132; 0,173)	0,78	0,020 (-0,133; 0,174)	0,79
<b>Função executiva</b>	TST	-0,169 (-0,358; 0,020)	0,08	0,010 (-0,123; 0,143)	0,88	0,0004(-0,133;0,132)	0,996
	SE	0,042 (-0,150; 0,233)	0,67	0,087 (-0,043; 0,216)	0,19	0,086 (-0,043; 0,215)	0,19
<b>Visuo-espacial</b>	TST	-0,181 (-0,379;0,007)	0,06	-0,027 (-0,177; 0,123)	0,72	-0,026 (-0,178; 0,127)	0,74
	SE	-0,036 (-0,228; 0,155)	0,71	-0,0002 (-0,148; 0,147)	0,998	0,003(-0,149; 0,150)	0,996
<b>Global</b>	TST	-0,243(-0,429; -0,057)	0,01	-0,074 (-0,203;0,055)	0,26	-0,076 (-0,207;0,055)	0,25
	SE	-0,068 (-0,259; 0,123)	0,48	-0,032 (-0,160; 0,095)	0,62	-0,030 (-0,159; 0,099)	0,64

TST: tempo total de sono; SE: eficiência do sono (tempo total dormindo/tempo total na cama)

Modelo 1: Modelo de regressão linear ajustado para variáveis sociodemográficas (idade, sexo e educação)

Modelo 2: Modelo de regressão linear ajustado para comorbidades (índice de comorbidade de Charlson) e depressão (PHQ-9)

Tabela 8: Associação do tempo desperto após dormir (WASO) com performance cognitiva (n=109)

	Sem ajuste		Modelo 1		Modelo 2	
	$\beta$ (IC 95%)	p	$\beta$ (IC 95%)	p	$\beta$ (IC 95%)	p
<b>Memória imediata</b>	0,008 (-0,183; 0,200)	0,93	-0,019(-0,173; 0,136)	0,81	-0,017(-0,174; 0,139)	0,83
<b>Memória tardia</b>	-0,041 (-0,233; 0,150)	0,67	-0,063(-0,219; 0,093)	0,43	0,058 (-0,215; 0,099)	0,47
<b>Atenção</b>	0,063 (-0,128; 0,254)	0,52	0,052 (-0,920; 0,196)	0,48	0,059 (-0,087; 0,204)	0,43
<b>Linguagem</b>	0,054 (-0,138; 0,245)	0,58	0,038 (-0,110; 0,186)	0,61	0,042 (-0,107; 0,192)	0,58
<b>Função executiva</b>	0,071 (-0,120; 0,262)	0,46	0,052(-0,076; 0,179)	0,42	0,062 (-0,064; 0,188)	0,33
<b>Visuo-espacial</b>	0,055(-0,136; 0,247)	0,57	0,038(-0,105; 0,182)	0,60	0,038 (-0,107; 0,183)	0,61
<b>Global</b>	0,041 (-0,151; 0,232)	0,67	0,019 (-0,105; 0,143)	0,76	0,024 (-0,101; 0,150)	0,70

WASO: wake after sleep onset

Modelo 1: Modelo de regressão linear ajustado para variáveis sociodemográficas (idade, sexo e educação)

Modelo 2: Modelo de regressão linear ajustado para comorbidades (índice de comorbidade de Charlson) e depressão (PHQ-9)

Ao comparar os grupos cognitivos, maior atividade diurna (M10) esteve menos associada ao diagnóstico de demência em relação ao grupo sem comprometimento cognitivo, (RR=0,35; IC95%= 0,17 a 0,84; p=0,02), Da mesma maneira, fragmentação do ritmo (IV) mostrou maior associação com diagnóstico de demência (RR=3,21; IC95% =1,40 a 7,34; p=0,006), Já a maior sincronização com ciclo claro-escuro esteve menos associada ao diagnóstico de comprometimento cognitivo leve (RR=0,54; IC95%= 0,30 a 0,98; p=0,04) e demência (RR=0,44; IC95%= 0,21 a 0,93; p=0,03) (Tabela 9).

Tabela 9: Associação entre variáveis não paramétricas de ritmo circadiano e grupos cognitivos (n=109)

		Sem ajuste		Modelo 1		Modelo 2	
		RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p
<b>M10</b>	CCL	0,58 (0,36-0,94)	0,03	0,65 (0,39-1,09)	0,10	0,70 (0,40-1,21)	0,20
	Demência	0,32 (0,15-0,66)	0,002	0,36 (0,17-0,79)	0,01	0,35 (0,17-0,84)	0,02
<b>L5</b>	CCL	0,93 (0,68-1,67)	0,77	1,07 (0,61-1,87)	0,81	1,08 (0,60-1,94)	0,78
	Demência	0,90 (0,61-1,97)	0,75	0,89 (0,46-1,71)	0,74	0,88 (0,44-1,73)	0,71
<b>IS</b>	CCL	0,56 (0,33-0,94)	0,03	0,49 (0,28-0,87)	0,01	0,54 (0,30-0,98)	0,04
	Demência	0,52(0,28-0,98)	0,04	0,41 (0,20-0,85)	0,02	0,44 (0,21-0,93)	0,03
<b>IV</b>	CCL	1,70 (0,90-3,21)	0,09	1,98 (1,01-3,87)	0,04	1,86 (0,92-3,75)	0,08
	Demência	3,06 (1,47-6,36)	0,003	3,42 (1,53- 7,62)	0,003	3,21 (1,40-7,34)	0,006
<b>RA</b>	CCL	0,87 (0,47-1,63)	0,68	0,68 (0,29-1,58)	0,38	0,75 (0,32-1,76)	0,51
	Demência	0,64 (0,33-1,23)	0,18	0,56 (0,23-1,38)	0,21	0,63 (0,26-1,55)	0,32

CCL: comprometimento cognitivo leve; L5: intensidade das 5-horas menos ativas ; M10: intensidade das 10-horas mais ativas; IV: Variabilidade intradiária (fragmentação de ritmo atividade-reposo); IS: estabilidade interdiária (sincronização do ritmo atividade-reposo com o ciclo sono-escuro); RA: amplitude relativa do ritmo (diferença entre pico e vale de atividade)

Grupo de referência: performance cognitiva normal

Modelo 1: Modelo de regressão logística multinomial ajustado para variáveis sociodemográficas (idade, sexo e educação)

Modelo 2: Modelo de regressão logística multinomial ajustado para comorbidades (índice de comorbidade de Charlson) e depressão (PHQ-9)



### 3.2 Poligrafia

No subgrupo em que foram realizadas tanto a actigrafia quanto poligrafia (n=86), a média do índice de apneia e hipopneia foi  $17,2 \pm 13,0$  eventos/hora, com saturação mínima de  $79,3 \pm 10,8\%$ , índice de dessaturação  $18,9 \pm 14,5$  eventos/hora e porcentagem de tempo de saturação abaixo de 90% de  $16,5\% \pm 23,4\%$ , (Tabela 10). O tempo médio de exame foi de  $7,5 \pm 2,3$  horas.

**Tabela 10:** Perfil de eventos respiratórios do sono (n=86)

	<i>Média (DP)</i>	<i>Min-máx</i>
<i>Índice de apneia e hipopneia (eventos/h)</i>	17,21 (13,00)	0,12-45,67
<i>Índice de apnéia obstrutiva (eventos/h)</i>	5,44 (7,03)	0- 28,86
<i>Índice de apnéia central (eventos/h)</i>	1,88 (2,81)	0- 11,38
<i>Índice de apnéia mista (eventos/h)</i>	0,58 (1,29)	0- 8,29
<i>Índice de hipopneia (eventos/h)</i>	9,29 (6,64)	0- 25,31
<i>Saturação mínima (%)</i>	79,34 (10,83)	0- 93
<i>Tempo Saturação &lt; 90% (minutos)</i>	73,73 (117,44)	0- 617
<i>Índice de dessaturação (eventos/h)</i>	18,92 (14,53)	0- 70,25
<i>Porcentagem de tempo com Sat &lt; 90%</i>	16,51% (23,43)	0- 100

Ao investigarmos dados obtidos pela poligrafia, o índice de apnéia e hipopneia (IAH) mostrou associação inesperada com melhor desempenho no domínio atenção ( $\beta = 0,015$ ; IC95% = 0,003 a 0,026;  $p=0,01$ ) (Tabela 11).

Tanto o índice de dessaturação (número de dessaturações/tempo de sono na poligrafia) quanto a porcentagem de tempo com saturação abaixo de 90% não tiveram associação desempenho cognitivo global ou em domínios específicos (Tabela 12).

Tabela 11: Associação entre índice de apnéia e hiponéia (IAH) e performance cognitiva, (n=86)

	Sem ajuste		Modelo 1		Modelo 2	
	$\beta$ (IC 95%)	p	$\beta$ (IC 95%)	p	$\beta$ (IC 95%)	p
<b>Memória</b>	0,005(-0,011;0,022)	0,51	0,008 (-0,005;0,022)	0,21	0,008 (-0,005; 0,022)	0,22
<b>Memória tardia</b>	0,003 (-0,013;0,020)	0,67	0,006 (-0,007;0,019)	0,38	0,005 (-0,008;0,019)	0,45
<b>Atenção</b>	0,014 (-0,001;0,029)	0,07	0,015(0,003;0,027)	0,01	0,015(0,003;0,026)	0,01
<b>Linguagem</b>	0,006(-0,009;0,022)	0,43	0,007 (-0,004;0,020)	0,20	0,007 (-0,004;0,020)	0,22
<b>Função</b>	0,006(-0,010;0,022)	0,46	0,007(-0,003;0,019)	0,18	0,006 (-0,004;0,018)	0,23
<b>Visuo espacial</b>	0,002(-0,013;0,019)	0,72	0,004 (-0,008;0,017)	0,47	0,004(-0,008;0,018)	0,46
<b>Global</b>	0,007 (-0,009;0,023)	0,37	0,009 (-0,001;0,020)	0,08	0,009(-0,001;0,020)	0,09

IAH: índice de apnéia e hiponéia

Modelo 1: Modelo de regressão linear ajustado para variáveis sociodemográficas (idade, sexo e educação)

Modelo 2: Modelo de regressão linear ajustado para comorbidades (índice de comorbidade de Charlson) e depressão (PHQ-9)

Tabela 12: Associação entre dessaturação (% tempo e taxa de dessaturação) com performance cognitiva, (n=86)

		Sem ajuste		Modelo 1		Modelo 2	
		$\beta$ (IC 95%)	p	$\beta$ (IC 95%)	p	$\beta$ (IC 95%)	p
<b>Memória imediata</b>	Taxa	0,006 (-0,008;0,021)	0,38	0,009 (-0,002;0,021)	0,13	0,009 (-0,002; 0,021)	0,12
	Tempo	-0,001(-0,011;0,007)	0,70	0,0004(-0,007;0,007)	0,89	0,0005(-0,007;0,008)	0,89
<b>Memória tardia</b>	Taxa	0,002 (-0,012;0,018)	0,70	0,005 (-0,006;0,017)	0,39	0,005 (-0,006;0,017)	0,38
	Tempo	0,003 (-0,012;0,006)	0,49	-0,001(-0,008;0,006)	0,81	-0,001(-0,008;0,006)	0,84
<b>Atenção</b>	Taxa	0,001 (-0,012; 0,015)	0,82	0,003 (-0,006;0,014)	0,46	0,003 (-0,006;0,014)	0,46
	Tempo	-0,006(-0,015;0,001)	0,12	-0,004 (-0,010;0,002)	0,22	-0,003(-0,010; 0,002)	0,25
<b>Linguagem</b>	Taxa	0,0001 (-0,014; 0,014)	0,98	0,002 (-0,008; 0,013)	0,62	0,003 (-0,008;0,014)	0,59
	Tempo	-0,003(-0,012; 0,005)	0,40	-0,001(-0,007; 0,005)	0,77	-0,001(-0,007;0,005)	0,77
<b>Função executiva</b>	Taxa	-0,001 (-0,015; 0,014)	0,90	0,001 (-0,008;0,011)	0,75	0,001(-0,008;0,011)	0,81
	Tempo	-0,004(-0,013; 0,005)	0,37	-0,001(-0,007; 0,005)	0,70	-0,0006 (-0,007;0,005)	0,82
<b>Visuo espacial</b>	Taxa	-0,005(-0,020;0,009)	0,46	-0,003(-0,014; 0,008)	0,59	-0,002(-0,014;0,009)	0,66
	Tempo	0,008(-0,017; 0,0003)	0,06	-0,006(-0,013; 0,001)	0,08	-0,006 (-0,013;0,0006)	0,07
<b>Global</b>	Taxa	0,001 (-0,013; 0,015)	0,90	0,003 (-0,006;0,013)	0,44	0,003 (-0,005;0,013)	0,43
	Tempo	-0,005(-0,014;0,003)	0,23	-0,002(-0,008;0,003)	0,42	-0,002(-0,008;0,003)	0,44

taxa: número de episódios de dessaturação/tempo total de sono; tempo: porcentagem de tempo com saturação abaixo de 90%

Modelo 1: Modelo de regressão linear ajustado para variáveis sociodemográficas (idade, sexo e educação)

Modelo 2: Modelo de regressão linear ajustado para comorbidades (índice de comorbidade de Charlson) e depressão (PHQ-9)

### 3,3 Sonolência diurna

Nossa amostra apresentou escala de sonolência de Epworth média de  $5,5 \pm 5,1$ . Não encontramos associação da sonolência excessiva diurna medida através do questionário de Epworth e cognição global ou em domínios específicos (Tabela 13).

Tabela 13: Associação entre sonolência diurna e performance cognitiva (n=93)

	Sem ajuste		Modelo 1		Modelo 2	
	$\beta$ (IC 95%)	p	$\beta$ (IC 95%)	p	$\beta$ (IC 95%)	p
<b>Memória imediata</b>	0,009 (-0,030;0,048)	0,63	-0,002 (-0,034; 0,030)	0,89	0,001 (-0,031; 0,034)	0,92
<b>Memória tardia</b>	0,031 (-0,008; 0,072)	0,12	0,019(-0,014; 0,054)	0,25	0,022 (-0,012;0,057)	0,20
<b>Atenção</b>	0,001 (-0,026; 0,030)	0,89	-0,006 (-0,028; 0,016)	0,59	-0,005 (-0,028; 0,018)	0,65
<b>Linguagem</b>	0,006 (-0,030; 0,043)	0,73	-0,003 (-0,035; 0,027)	0,80	-0,005 (-0,037; 0,026)	0,73
<b>Função executiva</b>	0,021 (-0,013; 0,057)	0,22	0,008 (-0,017; 0,035)	0,50	0,004 (-0,021; 0,031)	0,71
<b>Visuo especial</b>	0,005 (-0,026; 0,038)	0,72	-0,002 (-0,029; 0,024)	0,86	-0,001 (-0,028; 0,026)	0,94
<b>Global</b>	0,394 (-0,0,19; 0,049)	0,39	0,002(-0,021; 0,026)	0,82	0,003 (-0,021; 0,028)	0,78

Modelo 1: Modelo de regressão linear ajustado para variáveis sociodemográficas (idade, sexo e educação)

Modelo 2: Modelo de regressão linear ajustado para comorbidades (índice de comorbidade de Charlson) e depressão (PHQ-9)

#### 4, DISCUSSÃO

Neste estudo de idosos com risco cognitivo e baixo nível educacional, encontramos que não apenas a duração total do sono noturno associou-se à performance cognitiva, mas também outras variáveis do ritmo circadiano. Encontramos associação entre padrão de maior intensidade de atividade diurna (M10) e melhor desempenho em linguagem e função visuo-espacial. Já uma maior fragmentação do ritmo repouso-atividade parece ter impacto negativo na função visuo-espacial e escore cognitivo global. Além disso, aqueles com maior M10 tiveram menor risco de demência, enquanto aqueles com maior IV tiveram maior risco de demência. Considerando períodos mais prolongados do que 24 horas, uma boa sincronização com o ciclo claro-escuro reduziu risco tanto de CCL quanto demência, sugerindo que este possa ser um potencial marcador precoce de doenças neurodegenerativas.

Alfini e cols. analisaram idosos de escolaridade elevada em estudo semelhante ao nosso. Identificaram associação de maior IS com melhor função executiva ( $\beta=0,15$ , IC 95% 0,02 a 0,29) e memória episódica ( $\beta=0,142$ , IC 95% 0,003 a 0,280) e maior RA com função executiva ( $\beta=0,28$ , IC 95% 0,15 a 0,41) e memória episódica ( $\beta=0,17$ , IC 95% 0,03 a 0,31). Já menor IV teve associação apenas com função executiva ( $\beta= -0,15$ , IC 95% -0,29 a -0,01). Este estudo não analisou variáveis M10 ou L5, impossibilitando comparação com nossos achados quanto a estes aspectos. (68)

Técnicas distintas de análise de ritmo circadiano usando dados de actigrafia foram usadas previamente e correlacionadas com cognição. Tranah e cols já haviam apontado que idosas de comunidade octagenárias com menor amplitude de ritmo (diferença entre pico e vale de atividade) tinham maior risco de desenvolvimento de CCL e demência (OR=1,57; IC95% 1,09-2,25) e acrofase (pico de atividade) mais tardio também elevava este risco (OR=1,83; IC95% 1,29-2,61). (69) Walsh e cols., nesta mesma amostra populacional, identificou associação entre menor amplitude, mesor e acrofase tardia com pior desempenho em funções executivas, mas não em outras funções cognitivas. (52) Já ao analisarem um grupo

de homens idosos de comunidade um pouco mais jovens, Rogers-Soeder e cols. reportaram associação entre menor amplitude, menor robustez circadiana (ajuste à curva cosseno prevista em modelo) e acrofase precoce e queda no desempenho cognitivo ao longo de 3 anos. (70) Estes achados sugerem que possa haver diferença entre os gêneros biológicos quanto ao impacto do momento de acrofase na cognição, mas que de maneira geral, a maior amplitude do ritmo de atividade possa ser protetora.

Usando outra variável de análise circadiana, Lim e cols. estudaram o impacto da fragmentação da atividade circadiana no desempenho cognitivo. Em um primeiro estudo transversal, observaram associação do aumento da fragmentação em repouso (sono) e em vigília (diurna) com pior desempenho cognitivo global, e também de domínios cognitivos analisados (memória de trabalho e semântica, velocidade de processamento e desempenho visuo-espacial).(71) Em estudo subsequente, a fragmentação da atividade no sono aumentou o risco de desenvolver doença de Alzheimer (HR 1,22 IC95% 1,03-1,44) e aumentou a velocidade de declínio cognitivo ao longo de 3 anos em 22%. (28)

Esses dados corroboram a ideia que idosos com alteração cognitiva nem sempre apresentam um ritmo circadiano de atividade que segue uma curva sinusoidal. Harper e cols. compararam medidas paramétricas baseadas em curvas sinusoidais e medidas não paramétricas (independentes do padrão de curva) e encontraram que diversos indivíduos com demência não seguem a curva sinusoidal, tornando este parâmetro menos sensível. Variáveis não paramétricas deste estudo, demonstraram que pacientes com doença de Alzheimer apresentavam menor atividade diurna (M10), menor sincronização com ciclo claro-escuro (IS), e maior atividade noturna (L5).(34)

Em estudo de coorte de 15 anos , Li e cols utilizaram variáveis paramétricas e não paramétricas para avaliar fatores de risco para doença de Alzheimer. Encontraram risco aumentado de incidência de doença de Alzheimer em pacientes com menor amplitude de ritmo (HR 1,39; IC95% 1,19-1,62) e maior fragmentação (IV) (HR 1,22; IC95% 1,04-1,43). Já no grupo com CCL no início do estudo, menor amplitude (HR 1,46; IC95% 1,24-1,72), maior IV (HR =1,36; IC95% 1,15-1,60) e também menor sincronização com ciclo claro-escuro (IS) (HR=1,22; IC95% 1,02-



1,44) foram preditores para o desenvolvimento de doença de Alzheimer, Todos estes parâmetros também aumentaram a velocidade de transição para quadro demencial. Nenhuma variável foi preditora de conversão para CCL.(72)

Por outro lado, Posner e cols, em seu estudo com idosas octagenárias de alta escolaridade, não encontraram associação de IV, IS ou M10 com CCL ou demência. Mas identificaram, neste grupo, que menor amplitude relativa (RA) e vale de atividade mais precoce (L5 precoce) aumentaram risco de desenvolvimento de demência em 5 anos (OR=1,96; IC95% 1,14-3,35 e OR=1,66; IC95% 1,08-2,55, respectivamente). Novamente, nenhuma variável neste estudo foi capaz de prever conversão para CCL. Todavia, ressalta-se que neste estudo o período de uso de actígrafo foi baixo (apenas 56 usaram por 5 dias ou mais), o que pode ter interferido na avaliação de IV e IS. (73)

Em estudo com população com escolaridade mais diversa (mas ainda mais elevada que na nossa amostra) de 1322 idosos , Lysen e cols não encontraram associação entre fragmentação de ritmo, sincronização circadiana e demência. Ressalta-se que esta população era consideravelmente mais jovem (média de 66,1 anos) o que influenciou pela baixa taxa de conversão para demência. (48)

Diversas hipóteses têm sido estudadas para justificar a associação entre alterações do ritmo circadiano (sono-vigília) e perda cognitiva. Recentemente, um sistema glinfático foi proposto, baseado em modelos animais, que facilitaria o *clearance* de metabólitos tóxicos através de um fluxo de convecção entre o líquido cerebrospinal e o intersticial. Este sistema seria ativado pelo sono que promoveria o *clearance* de substâncias como beta amiloide (Ab). (74) Xie L e cols demonstraram em modelos animais que o espaço intersticial aumentou durante o sono e quando anestesiados e isto resulta em maior *clearance* de Ab40. (75) Além disso, observou-se, através de PIB-PET *scans*, que níveis de Ab 40 e 42 foram menores durante o sono em relação à vigília. (51) O envelhecimento e o acúmulo de substância amiloide são fatores associados à diminuição desta variação de níveis entre sono e vigília, sugerindo diminuição de taxa do *clearance*. (76) Já um antagonista dual de receptor de orexina, que induz sono, parece diminuir a deposição de Ab, enquanto a privação de sono aumentaria a concentração intersticial de Ab e a formação de placas. Neste modelo, a deposição Ab geraria alteração do sono não-REM e este

contribuiria para o acúmulo de metabólitos tóxicos, gerando um ciclo vicioso. (77)  
(16)

Unificando modelos animais e achados de estudos de variáveis não paramétricas circadiana, uma hipótese etiológica seria que a maior fragmentação do ritmo repouso-atividade geraria menor percentual de sono profundo, principalmente sono de ondas lentas. Este é o período de hiperpolarização neuronal e menor disparo de potencial de ação, estando, portanto, menos associada a produção de A $\beta$ . Com a redução de sono, principalmente de ondas lentas, ocorreria o acúmulo desta substância pela diminuição da eficácia do sistema glinfático. Por outro lado, quando já estabelecida a deposição patológica de placas, ela mitigaria ainda mais a oscilação circadiana de A $\beta$ , e causaria uma ruptura do ciclo sono-vigília. Isto sugere um processo bidirecional entre A $\beta$  e o ciclo circadiano.

Do ponto de vista estrutural, Von Someren analisou o volume do lobo médio temporal (preditor para desenvolvimento de doença de Alzheimer) através de ressonância nuclear magnética e encontrou associação entre a atrofia do mesmo e fragmentação do ritmo atividade-repouso, sendo que a fragmentação foi responsável por 19% da variação, enquanto a idade o foi por 15%. (78) Além disso, Sherman e cols demonstraram associação entre a consistência ritmo circadiano de atividade e memória em idosos, mediada pela atividade hipocampal (através da ressonância nuclear magnética funcional) (79).

Corroborando o papel na fisiopatologia de doenças neurodegenerativas, Musiek e cols. demonstraram associação entre maior fragmentação do ritmo atividade-repouso (IV) e presença de placa amilóide em PET com PiB (Pittsburgh Compound B) e maior relação tau fosforilada/  $\beta$ -amilóide 42 em líquido em idosos cognitivamente normais. Nesta população, a fragmentação do sono foi devida a eventos diurnos (cochilos principalmente), enquanto variáveis noturnas não tiveram correlação. (80)

Esta é uma área em desenvolvimento ainda em seus primeiros estágios, não há normatização de valores de referência para os diferentes grupos etários e comparação entre os diferentes dispositivos disponíveis. Porém, novas pesquisas têm mostrado potencial ao desenvolver técnicas de análise (como redução do

período amostral da variabilidade intradiária) que podem tornar o teste mais sensível para detecção de alterações de padrão circadiano. (81)

## **LIMITAÇÕES E QUALIDADES DO ESTUDO**

O estudo teve um número amostral pequeno, o que pode ter influenciado no poder de detecção da associação entre as variáveis relacionadas ao ritmo repouso-atividade e cognição. Um número grande de indivíduos ter recusado a participação, principalmente por questões de transporte, o que pode ter sido influenciado por fatores socioeconômicos, mas também pela maior fragilidade física e cognitiva com a demanda de terceiros para a locomoção até o hospital. Por outro lado, na análise entre o grupo do estudo e os excluídos, não houve diferença significativa nas características sociodemográficas.

O estudo em um único centro, faz com que novos estudos sejam realizados para averiguar a validade externa dos nossos achados. Os participantes deste estudo são matriculados em hospital quaternário de referência dentro do Sistema Único de Saúde, o que infere que tenham mais comorbidades e que estas sejam mais graves do que na população geral.

Este foi um estudo transversal, realizado por amostra de conveniência, com limitação quanto a associação causal entre características repouso-atividade e cognição. São necessários estudos maiores e prospectivos que possam elucidar esta questão e se comprovada, expandir para intervenções diurnas ou noturnas em estudos clínicos para avaliar o potencial de desaceleração da perda cognitiva.

Alguns fatores atrapalharam a análise de dados de sono como latência de sono (devido à necessidade de manusear o botão do actígrafo) e a avaliação subjetiva do sono versus actigrafia (uma vez que baixa adesão no preenchimento do diário de sono neste grupo), em que a baixa escolaridade pode ter influenciado.

Por outro lado, este é o primeiro estudo em que foi aplicada uma bateria neuropsicológica extensa para avaliação de cada domínio cognitivo associado a estudo de variáveis não paramétricas de actigrafia em idosos com baixa escolaridade. Este é um grupo em que muitas vezes é desafiador fazer diagnóstico de comprometimento cognitivo leve ou demência, mais expostos do ponto de vista sócio econômico, com menos acesso a serviços de saúde com maiores recursos e menos estudado na literatura; portanto, no qual a definição de biomarcadores precoces seriam mais vantajosos.

Usamos a bateria neuropsicológica que demanda tempo e capacitação profissional extensa, sendo pouco acessível para a maioria da população. Por outro lado, o uso da actigrafia parece ser promissor pelo baixo custo, fácil análise e ausência de necessidade de recursos de saúde elaborados, podendo ser usado no futuro em qualquer centro, independentemente do seu nível de complexidade. A identificação de marcadores de risco cognitivo de fácil acesso a todos no sistema de saúde, com baixo custo e baixa demanda de recursos humanos poderia ter papel fundamental no diagnóstico precoce de transtornos neurodegenerativos no Brasil.

## **5. CONCLUSÕES**

Análise de variáveis não paramétricas como fragmentação do sono e atividade diurna se associaram ao pior desempenho cognitivo em idosos de baixa escolaridade. Além disso, juntamente com a robustez do ritmo circadiano, demonstrada através da sincronização claro-escuro, teve maior associação com o diagnóstico de demência. Estudos prospectivos com maior número de participantes poderão esclarecer melhor o papel destas variáveis como fator de risco para o desenvolvimento de demências e tornar-se um marcador biológico acessível para diagnóstico em fases pré-clínicas ou iniciais de doenças neurodegenerativas. A análise de outros biomarcadores de doenças neurodegenerativas, através de exames de imagem ou análise de líquido céfalo-raquidiano, poderão auxiliar na compreensão da base fisiológica de interação entre vigília-sono e perda cognitiva. Por último, intervenções para aumentar a constância de atividade durante o dia e de

inatividade durante a noite deverão ser testadas, no futuro, para avaliar seu impacto no desempenho cognitivo de idosos.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Prince M, Wlmo A, Guerchet M, All G-C, Wu Y-T, Matthew P. World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia. An Analysis of Prevalence, Incidence, Costand Trends.; 2015.
2. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999;56(3):303-8.
3. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2009;119(4):252-65.
4. Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, Becker JT, Fitzpatrick A, Dulberg C, et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. *Arch Neurol.* 2003;60(10):1385-9.
5. Luck T, Luppá M, Briel S, Riedel-Heller SG. Incidence of mild cognitive impairment: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010;29(2):164-75.
6. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2014;10(6):844-52.
7. Rönnlund M, Sundström A, Adolfsson R, Nilsson LG. Subjective memory impairment in older adults predicts future dementia independent of baseline memory performance: Evidence from the Betula prospective cohort study. *Alzheimers Dement.* 2015;11(11):1385-92.
8. Tolar M, Abushakra S, Hey JA, Porsteinsson A, Sabbagh M. Aducanumab, gantenerumab, BAN2401, and ALZ-801-the first wave of amyloid-targeting drugs for Alzheimer's disease with potential for near term approval. *Alzheimers Res Ther.* 2020;12(1):95.
9. National Sleep Foundation. Sleep in America Poll. 2003 [Available from: <https://www.sleepfoundation.org/wp-content/uploads/2018/10/2003SleepPollExecSumm.pdf>].
10. Mazzotti DR, Guindalini C, Sosa AL, Ferri CP, Tufik S. Prevalence and correlates for sleep complaints in older adults in low and middle income countries: a 10/66 Dementia Research Group study. *Sleep Med.* 2012;13(6):697-702.
11. Taylor DJ, Mallory LJ, Lichstein KL, Durrence HH, Riedel BW, Bush AJ. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep.* 2007;30(2):213-8.
12. Pollak CP, Perlick D, Linsner JP, Wenston J, Hsieh F. Sleep problems in the community elderly as predictors of death and nursing home placement. *J Community Health.* 1990;15(2):123-35.
13. Vitiello MV. Sleep disorders and aging: understanding the causes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1997;52(4):M189-91.
14. Vaz Fragoso CA, Gill TM. Sleep complaints in community-living older persons: a multifactorial geriatric syndrome. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(11):1853-66.
15. Dorffner G, Vitr M, Anderer P. The effects of aging on sleep architecture in healthy subjects. *Adv Exp Med Biol.* 2015;821:93-100.

16. Mander BA, Rao V, Lu B, Saletin JM, Lindquist JR, Ancoli-Israel S, et al. Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging. *Nat Neurosci.* 2013;16(3):357-64.
17. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep.* 2004;27(7):1255-73.
18. Guarnieri B, Adorni F, Musicco M, Appollonio I, Bonanni E, Caffarra P, et al. Prevalence of sleep disturbances in mild cognitive impairment and dementing disorders: a multicenter Italian clinical cross-sectional study on 431 patients. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012;33(1):50-8.
19. Duffy JF, Zeitzer JM, Rimmer DW, Klerman EB, Dijk DJ, Czeisler CA. Peak of circadian melatonin rhythm occurs later within the sleep of older subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;282(2):E297-303.
20. Foley DJ, Vitiello MV, Bliwise DL, Ancoli-Israel S, Monjan AA, Walsh JK. Frequent napping is associated with excessive daytime sleepiness, depression, pain, and nocturia in older adults: findings from the National Sleep Foundation '2003 Sleep in America' Poll. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2007;15(4):344-50.
21. Lo JC, Groeger JA, Cheng GH, Dijk DJ, Chee MW. Self-reported sleep duration and cognitive performance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2016;17:87-98.
22. Devore EE, Grodstein F, Duffy JF, Stampfer MJ, Czeisler CA, Schernhammer ES. Sleep duration in midlife and later life in relation to cognition. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(6):1073-81.
23. Devore EE, Grodstein F, Schernhammer ES. Sleep Duration in Relation to Cognitive Function among Older Adults: A Systematic Review of Observational Studies. *Neuroepidemiology.* 2016;46(1):57-78.
24. Cricco M, Simonsick EM, Foley DJ. The impact of insomnia on cognitive functioning in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(9):1185-9.
25. Driller MW, Dunican IC. No familiarization or 'first-night effect' evident when monitoring sleep using wrist actigraphy. *J Sleep Res.* 2020:e13246.
26. Cote AC, Phelps RJ, Kabiri NS, Bhangu JS, Thomas KK. Evaluation of Wearable Technology in Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:501104.
27. Blackwell T, Yaffe K, Ancoli-Israel S, Schneider JL, Cauley JA, Hillier TA, et al. Poor sleep is associated with impaired cognitive function in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61(4):405-10.
28. Lim AS, Kowgier M, Yu L, Buchman AS, Bennett DA. Sleep Fragmentation and the Risk of Incident Alzheimer's Disease and Cognitive Decline in Older Persons. *Sleep.* 2013;36(7):1027-32.
29. Van Den Berg JF, Van Rooij FJ, Vos H, Tulen JH, Hofman A, Miedema HM, et al. Disagreement between subjective and actigraphic measures of sleep duration in a population-based study of elderly persons. *J Sleep Res.* 2008;17(3):295-302.
30. Nguyen-Michel VH, Lévy PP, Pallanca O, Kinugawa K, Banica-Wolters R, Sebban C, et al. Underperception of Naps in Older Adults Referred for a Sleep Assessment: An Insomnia Trait and a Cognitive Problem? *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(10):2001-7.
31. Blackwell T, Yaffe K, Laffan A, Ancoli-Israel S, Redline S, Ensrud KE, et al. Associations of objectively and subjectively measured sleep quality with subsequent

cognitive decline in older community-dwelling men: the MrOS sleep study. *Sleep*. 2014;37(4):655-63.

32. Gildner TE, Liebert MA, Kowal P, Chatterji S, Snodgrass JJ. Associations between sleep duration, sleep quality, and cognitive test performance among older adults from six middle income countries: results from the Study on Global Ageing and Adult Health (SAGE). *J Clin Sleep Med*. 2014;10(6):613-21.

33. Vitiello MV, Prinz PN. Alzheimer's disease. Sleep and sleep/wake patterns. *Clin Geriatr Med*. 1989;5(2):289-99.

34. Harper DG, Stopa EG, McKee AC, Satlin A, Harlan PC, Goldstein R, et al. Differential circadian rhythm disturbances in men with Alzheimer disease and frontotemporal degeneration. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(4):353-60.

35. Satlin A, Volicer L, Stopa EG, Harper D. Circadian locomotor activity and core-body temperature rhythms in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 1995;16(5):765-71.

36. Leng Y, Blackwell T, Cawthon PM, Ancoli-Israel S, Stone KL, Yaffe K. Association of Circadian Abnormalities in Older Adults With an Increased Risk of Developing Parkinson Disease. *JAMA Neurol*. 2020;77(10):1270-8.

37. D'Rozario AL, Chapman JL, Phillips CL, Palmer JR, Hoyos CM, Mowszowski L, et al. Objective measurement of sleep in mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2020;52:101308.

38. Zhou G, Liu S, Yu X, Zhao X, Ma L, Shan P. High prevalence of sleep disorders and behavioral and psychological symptoms of dementia in late-onset Alzheimer disease: A study in Eastern China. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(50):e18405.

39. Porter VR, Buxton WG, Avidan AY. Sleep, Cognition and Dementia. *Curr Psychiatry Rep*. 2015;17(12):97.

40. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lucas JA, Parisi JE. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord*. 2001;16(4):622-30.

41. Zhong G, Naismith SL, Rogers NL, Lewis SJ. Sleep-wake disturbances in common neurodegenerative diseases: a closer look at selected aspects of the neural circuitry. *J Neurol Sci*. 2011;307(1-2):9-14.

42. de Almondes KM, Costa MV, Malloy-Diniz LF, Diniz BS. Insomnia and risk of dementia in older adults: Systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2016;77:109-15.

43. Yaffe K, Laffan AM, Harrison SL, Redline S, Spira AP, Ensrud KE, et al. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *JAMA*. 2011;306(6):613-9.

44. Osorio RS, Gumb T, Pirraglia E, Varga AW, Lu SE, Lim J, et al. Sleep-disordered breathing advances cognitive decline in the elderly. *Neurology*. 2015;84(19):1964-71.

45. Elwood PC, Bayer AJ, Fish M, Pickering J, Mitchell C, Gallacher JE. Sleep disturbance and daytime sleepiness predict vascular dementia. *J Epidemiol Community Health*. 2011;65(9):820-4.

46. Shi L, Chen SJ, Ma MY, Bao YP, Han Y, Wang YM, et al. Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2018;40:4-16.

47. Fan L, Xu W, Cai Y, Hu Y, Wu C. Sleep Duration and the Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;20(12):1480-7.e5.



48. Lysen TS, Luik AI, Ikram MK, Tiemeier H, Ikram MA. Actigraphy-estimated sleep and 24-hour activity rhythms and the risk of dementia. *Alzheimers Dement.* 2020;16(9):1259-67.
49. Witting W, Kwa IH, Eikelenboom P, Mirmiran M, Swaab DF. Alterations in the circadian rest-activity rhythm in aging and Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry.* 1990;27(6):563-72.
50. Van Someren EJ, Swaab DF, Colenda CC, Cohen W, McCall WV, Rosenquist PB. Bright light therapy: improved sensitivity to its effects on rest-activity rhythms in Alzheimer patients by application of nonparametric methods. *Chronobiol Int.* 1999;16(4):505-18.
51. Lucey BP, Bateman RJ. Amyloid- $\beta$  diurnal pattern: possible role of sleep in Alzheimer's disease pathogenesis. *Neurobiol Aging.* 2014;35 Suppl 2:S29-34.
52. Walsh CM, Blackwell T, Tranah GJ, Stone KL, Ancoli-Israel S, Redline S, et al. Weaker circadian activity rhythms are associated with poorer executive function in older women. *Sleep.* 2014;37(12):2009-16.
53. Oosterman JM, van Someren EJ, Vogels RL, Van Harten B, Scherder EJ. Fragmentation of the rest-activity rhythm correlates with age-related cognitive deficits. *J Sleep Res.* 2009;18(1):129-35.
54. Zeitzer JM, Blackwell T, Hoffman AR, Cummings S, Ancoli-Israel S, Stone K, et al. Daily Patterns of Accelerometer Activity Predict Changes in Sleep, Cognition, and Mortality in Older Men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2018;73(5):682-7.
55. Hooghiemstra AM, Eggermont LH, Scheltens P, van der Flier WM, Scherder EJ. The rest-activity rhythm and physical activity in early-onset dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2015;29(1):45-9.
56. Hatfield CF, Herbert J, van Someren EJ, Hodges JR, Hastings MH. Disrupted daily activity/rest cycles in relation to daily cortisol rhythms of home-dwelling patients with early Alzheimer's dementia. *Brain.* 2004;127(Pt 5):1061-74.
57. ASSOCIATION. AP. **DSM-5**: manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. 5ed ed. Porto Alegre: Artmed; 2014. 992 p.
58. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28(2):193-213.
59. Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Dartora EG, Miozzo IC, de Barba ME, et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med.* 2011;12(1):70-5.
60. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-5.
61. Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna Barreto SS, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2009;35(9):877-83.
62. Bellone GJ, Plano SA, Cardinali DP, Chada DP, Vigo DE, Golombek DA. Comparative analysis of actigraphy performance in healthy young subjects. *Sleep Sci.* 2016;9(4):272-9.
63. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(3):479-504.
64. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of

Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):597-619.

65. Boustani M, Campbell N, Munger SA. Impact of anticholinergics on the aging brain: A review and practical application. *Aging Health*. 2008;4(3).

66. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16(9):606-13.

67. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med*. 2006;166(10):1092-7.

68. Alfini A, Albert M, Faria AV, Soldan A, Pettigrew C, Wanigatunga S, et al. Associations of actigraphic sleep and circadian rest/activity rhythms with cognition in the early phase of Alzheimer's disease. *Sleep Adv*. 2021;2(1):zpub007.

69. Tranah GJ, Blackwell T, Stone KL, Ancoli-Israel S, Paudel ML, Ensrud KE, et al. Circadian activity rhythms and risk of incident dementia and mild cognitive impairment in older women. *Ann Neurol*. 2011;70(5):722-32.

70. Rogers-Soeder TS, Blackwell T, Yaffe K, Ancoli-Israel S, Redline S, Cauley JA, et al. Rest-Activity Rhythms and Cognitive Decline in Older Men: The Osteoporotic Fractures in Men Sleep Study. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(11):2136-43.

71. Lim AS, Yu L, Costa MD, Leurgans SE, Buchman AS, Bennett DA, et al. Increased fragmentation of rest-activity patterns is associated with a characteristic pattern of cognitive impairment in older individuals. *Sleep*. 2012;35(5):633-40B.

72. Li P, Gao L, Gaba A, Yu L, Cui L, Fan W, et al. Circadian disturbances in Alzheimer's disease progression: a prospective observational cohort study of community-based older adults. *Lancet Healthy Longev*. 2020;1(3):e96-e105.

73. Posner AB, Tranah GJ, Blackwell T, Yaffe K, Ancoli-Israel S, Redline S, et al. Predicting incident dementia and mild cognitive impairment in older women with nonparametric analysis of circadian activity rhythms in the Study of Osteoporotic Fractures. *Sleep*. 2021.

74. Mendelsohn AR, Larrick JW. Sleep facilitates clearance of metabolites from the brain: glymphatic function in aging and neurodegenerative diseases. *Rejuvenation Res*. 2013;16(6):518-23.

75. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013;342(6156):373-7.

76. Huang Y, Potter R, Sigurdson W, Santacruz A, Shih S, Ju YE, et al. Effects of age and amyloid deposition on A $\beta$  dynamics in the human central nervous system. *Arch Neurol*. 2012;69(1):51-8.

77. Kang JE, Lim MM, Bateman RJ, Lee JJ, Smyth LP, Cirrito JR, et al. Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science*. 2009;326(5955):1005-7.

78. Van Someren EJW, Oosterman JM, Van Harten B, Vogels RL, Gouw AA, Weinstein HC, et al. Medial temporal lobe atrophy relates more strongly to sleep-wake rhythm fragmentation than to age or any other known risk. *Neurobiol Learn Mem*. 2019;160:132-8.

79. Sherman SM, Mumford JA, Schnyer DM. Hippocampal activity mediates the relationship between circadian activity rhythms and memory in older adults. *Neuropsychologia*. 2015;75:617-25.

80. Musiek ES, Bhimasani M, Zangrilli MA, Morris JC, Holtzman DM, Ju YS. Circadian Rest-Activity Pattern Changes in Aging and Preclinical Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 2018;75(5):582-90.

81. Gonçalves BS, Cavalcanti PR, Tavares GR, Campos TF, Araujo JF. Nonparametric methods in actigraphy: An update. *Sleep Sci.* 2014;7(3):158-64.

## ANEXO 1: Questionário de qualidade de sono de Pittsburgh



## ▶ ÍNDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH (PSQI)

*Durante as últimas 4 semanas...*

1. Em que horário você geralmente foi para a cama à noite? \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_
2. Quanto tempo você geralmente levou para dormir à noite? \_\_\_\_\_ minutos
3. Em que horário você geralmente levantou de manhã? \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_
- Tempo total na cama \_\_\_\_\_ horas
4. Tempo de sono por noite (*pode ser diferente do tempo na cama*) \_\_\_\_\_ horas

5. Durante as últimas 4 semanas, alguma vez você teve dificuldade de dormir porque...	Nenhuma vez	< 1x/semana	1-2x/semana	≥ 3x/semana
a. Não conseguiu adormecer em até 30 minutos?	0	1	2	3
b. Acordou no meio da noite ou de manhã cedo?	0	1	2	3
c. Precisou levantar para ir ao banheiro?	0	1	2	3
d. Não conseguiu respirar confortavelmente?	0	1	2	3
e. Tossiu ou roncou forte?	0	1	2	3
f. Sentiu muito frio?	0	1	2	3
g. Sentiu muito calor?	0	1	2	3
h. Teve sonhos ruins?	0	1	2	3
i. Teve dor?	0	1	2	3
j. Outras razões?	0	1	2	3

6. Como você classificaria a qualidade do seu sono de uma maneira geral?

- Muito boa (0)       Boa (1)       Ruim (2)       Muito ruim (3)

7. Com que frequência você tomou medicamentos (prescrito ou por conta própria) para ajudar a dormir?

- Nenhuma vez (0)       Menos de 1x/semana (1)       1-2x/semana (2)       3x semana ou mais (3)

8. Você teve dificuldade de ficar acordado enquanto dirigia, comia ou participava de uma atividade social (festa, reunião de amigos, trabalho, estudo)?

- Não (0)       Sim →       Menos de 1x/semana (1)       1-2x/semana (2)       3x semana ou mais (3)

9. O quão problemático foi para você manter o entusiasmo (ânimo) para fazer as coisas (suas atividades habituais)?

- Nenhuma dificuldade (0)       Um problema leve (1)       Um problema razoável (2)       Um grande problema (3)

10. Você tem um parceiro (esposo) ou colega de quarto?

- Não (0)       Parceiro em outro quarto (1)       Parceiro no quarto, mas não mesma cama (2)       Parceiro na mesma cama (3)

## ANEXO 2: Escala de sonolência de Epworth

**COORTE DE FRAGILIDADE COGNITIVA**

AMBULATÓRIO DE MEMÓRIA DO IDOSO  
SERVIÇO DE GERIATRIA - HOSPITAL DAS CLÍNICAS  
FACULDADE DE MEDICINA - UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

► **ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH (ESS)**

Agora considere a probabilidade de você **cochilar ou dormir** em algumas situações.

Mesmo que você não tenha feito algumas destas coisas recentemente, tente imaginar como elas o afetariam.

<b>Qual a probabilidade de você cochilar ou dormir se você estivesse...</b>	<b>Nunca</b>	<b>Pequena</b>	<b>Média</b>	<b>Grande</b>
1. Sentado e lendo	0	1	2	3
2. Assistindo televisão	0	1	2	3
3. Sentado em um lugar público (ex.: cinema, reunião)	0	1	2	3
4. Como passageiro(a) de carro andando 1 hora sem parar	0	1	2	3
5. Deitado para descansar à tarde, quando as circunstâncias permitem	0	1	2	3
6. Sentado e conversando com alguém	0	1	2	3
7. Sentado calmamente após o almoço sem álcool	0	1	2	3
8. Em um carro, enquanto para por alguns minutos no trânsito	0	1	2	3

## ANEXO 3: Patient Health Questionnaire (PHQ-9)



## ▶ PATIENT HEALTH QUESTIONNAIRE – 9 (PHQ-9)

<i>Nas últimas 2 semanas, você... [citar o problema]? Com que frequência isso aconteceu?</i>	Não	Alguns dias	Mais de metade dos dias	Quase todos os dias
1. Teve pouco interesse ou pouco prazer em fazer as coisas	0	1	2	3
2. Sentiu-se “para baixo”, deprimido/a ou sem perspectiva	0	1	2	3
3. Teve dificuldade para pegar no sono ou permanecer dormindo, ou dormiu mais do que de costume	0	1	2	3
4. Sentiu-se cansado/a ou com pouca energia	0	1	2	3
5. Teve falta de apetite ou comeu demais	0	1	2	3
6. Sentiu-se mal consigo mesmo/a — ou achou que você é um fracasso ou que decepcionou sua família ou você mesmo/a	0	1	2	3
7. Teve dificuldade para se concentrar nas coisas, como ler ou ver televisão	0	1	2	3
8. Ficou lento para se movimentar ou falar, a ponto das outras pessoas perceberem? Ou o oposto – ficou tão agitado/a ou irrequieto/a que andava de um lado para o outro muito mais do que de costume	0	1	2	3
9. Pensou em se ferir de alguma maneira ou que seria melhor estar morto/a	0	1	2	3

## ANEXO 4: Questionário de Transtorno de Ansiedade Generalizada (GAD-7)



## ▶ GENERALIZED ANXIETY DISORDER – 7 (GAD-7)

<i>Nas últimas 2 semanas, você... [citar o problema]? Com que frequência isso aconteceu?</i>	Nenhuma vez	Alguns dias	Mais de metade dos dias	Quase todos os dias
1. Sentiu-se nervoso/a, ansioso/a ou muito tenso/a	0	1	2	3
2. Não foi capaz de impedir ou de controlar as preocupações	0	1	2	3
3. Preocupou-se muito com diversas coisas	0	1	2	3
4. Teve dificuldade para relaxar	0	1	2	3
5. Ficou tão agitado/a que não conseguia permanecer sentado/a	0	1	2	3
6. Ficou facilmente aborrecido/a ou irritado/a	0	1	2	3
7. Sentiu medo como se algo horrível fosse acontecer	0	1	2	3

## ANEXO 5: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

## DADOS DA PESQUISA

**Título:** Avaliação do padrão de sono em idosos com queixas de memória.**Pesquisadora Responsável:** Erika Satomi**Departamento:** Clínica Médica- Serviço de Geriatria

Convidamos o(a) Sr.(a) a participar desta pesquisa que tem como objetivo identificar o padrão de sono em idosos com queixa de memória. Acreditamos que algumas alterações do sono possam contribuir com o pior desempenho cognitivo, mas ainda temos muitos poucos dados a respeito.

O estudo consiste na realização de dois exames simples: a actigrafia e a poligrafia. A actigrafia é semelhante a um pequeno relógio que você deverá usar no punho não dominante e que mede o seu grau de atividade durante o dia e a noite e deverá ser usado por 1 semana. Já a poligrafia consiste em um sensor de respiração para ser usado durante uma noite apenas. Ambos exames não conferem risco e irão gerar importantes dados que serão fornecidos através de um relatório final.

O principal inconveniente da participação é a necessidade do deslocamento para a retirada e entrega dos dispositivos. As informações serão mantidas em sigilo e seu nome não será divulgado. Não há despesas pessoais e também não está previsto nenhum tipo de remuneração, assistência especial ou compensação financeira. Vocês têm plena liberdade para recusar-se a participar ou retirar seu consentimento a qualquer momento sem penalização.

Você poderá retirar suas dúvidas com a investigadora principal que é a Dra. Erika Satomi, que pode ser encontrada no Ambulatório de Memória do Idoso, Serviço de Geriatria, Prédio dos Ambulatórios. Rua Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 155, 5º. Andar, blobo 4A, às segundas feiras pela manhã das 8:00 às 12:00. Telefone: (11) 97118-0988. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)- Rua Ovidio Pires de Campos, 225- 5º. Andar- tel: (11) 2661-6442 ramais 16,17,18 ou (11) 2661-7585; e-mail: [cappesq.adm@hc.fm.usp.br](mailto:cappesq.adm@hc.fm.usp.br)

Fui suficiente informado a respeito da pesquisa acima descrita pela Dra. Erika Satomi ou pessoa por ela delegada. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante/ representante legal

\_\_\_\_\_  
Assinatura do responsável do estudo

NOME: \_\_\_\_\_ RG \_\_\_\_\_

NATUREZA (O próprio, grau de parentesco, tutor, curador, etc) \_\_\_\_\_

DATA DE NASCIMENTO: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

ENDEREÇO: \_\_\_\_\_

CIDADE: \_\_\_\_\_ TELEFONE: \_(\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_