



Saúde do sono e o padrão circadiano de atividade e repouso quatro meses depois da COVID-19

Mario Henríquez-Beltrán¹ , Gonzalo Labarca^{2,3} , Igor Cigarroa¹ ,
Daniel Enos⁴ , Jaime Lastra⁴ , Estefania Nova-Lamperti² ,
Adriano Targa⁵ , Ferran Barbe^{5,6}

1. Escuela de Kinesiología, Facultad de Salud, Universidad Santo Tomás, Chile.
2. Laboratorio de Inmunología Traslacional, Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.
3. Division of Sleep and Circadian Disorders, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston (MA) USA.
4. Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.
5. Translational Research in Respiratory Medicine (TRRM) Group, Hospital Universitari Arnau de Vilanova-Santa Maria, IRBLleida, Lleida, España.
6. Centro de Investigación Biomedica En Red de Enfermedades Respiratorias – CIBERES – Madrid, España.

Recebido: 3 outubro 2021.
Aprovado: 19 fevereiro 2022.

Trabalho realizado no Hospital Clínico Regional Dr. Guillermo Grant Benavente, Concepción, Chile, e no Complejo Asistencial Dr. Víctor Ríos Ruiz, Los Ángeles, Chile.

RESUMO

Objetivo: Descrever a prevalência e gravidade de transtornos do sono e alterações circadianas em pacientes com COVID-19 quatro meses depois da fase aguda da doença. **Métodos:** Estudo prospectivo observacional transversal com pacientes com COVID-19 leve, moderada (com necessidade de hospitalização, mas não de ventilação mecânica) ou grave (com SDRA) quatro meses depois da fase aguda da doença. Todos os pacientes foram submetidos a teste domiciliar de apneia do sono e actigrafia de sete dias, além de terem preenchido questionários para avaliar a qualidade do sono e a saúde mental. As diferenças entre os três grupos foram avaliadas por meio de ANOVA e teste do qui-quadrado. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 60 pacientes. Destes, 17 eram do grupo COVID-19 leve, 18 do grupo COVID-19 moderada e 25 do grupo COVID-19 grave. A qualidade do sono, avaliada pela pontuação na escala *satisfaction, alertness, timing, efficiency, and duration*, foi prejudicada nos três grupos, que também apresentaram alta prevalência de sono não saudável, pelo Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh. A prevalência de insônia, avaliada pelo *Insomnia Severity Index*, foi elevada nos três grupos. O teste domiciliar de apneia do sono mostrou que a prevalência geral de apneia obstrutiva do sono foi de 60%, e a actigrafia de sete dias mostrou que o tempo total de sono foi < 7 h nos três grupos. Alterações da qualidade de vida e do padrão circadiano de atividade e repouso foram observadas nos três grupos. **Conclusões:** Sintomas relacionados ao sono, alterações do padrão circadiano de atividade e repouso e comprometimento da saúde mental parecem ser comuns em pacientes com COVID-19 quatro meses depois da fase aguda da doença, sendo a COVID-19 grave associada a uma maior prevalência de apneia obstrutiva do sono.

Descritores: Apneia obstrutiva do sono; Transtornos do sono do ritmo circadiano; COVID-19.

INTRODUÇÃO

A atual emergência de saúde causada pela COVID-19 é a primeira pandemia do século XXI.⁽¹⁾ A COVID-19 se espalhou rapidamente pelo mundo.^(2,3) Após a fase aguda da doença, as evidências atuais indicam que a saúde clínica, física e mental continua a ser afetada.⁽⁴⁻⁶⁾ Novas pesquisas empregam o termo "síndrome pós-COVID-19" (ou "COVID-19 longa") para identificar esse subtipo de pacientes com sintomas persistentes durante a fase de recuperação.⁽⁷⁾ Estudos anteriores indicam que, após a COVID-19 aguda, os sintomas mais comuns são ansiedade, depressão, fadiga e função pulmonar comprometida.⁽⁴⁾ Além disso, outros estudos sugerem que, durante a fase de recuperação, pacientes com COVID-19 relatam mais sintomas de estresse pós-traumático e deterioração de transtornos psiquiátricos preexistentes.⁽⁶⁻⁹⁾ No entanto, a maioria dos estudos com o objetivo de explorar as sequelas da COVID-19 inclui dados clínicos, dados referentes à

função pulmonar e dados referentes à qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), sem uma avaliação abrangente da saúde do sono e dos ritmos circadianos.

O ciclo sono-vigília está sob um ritmo circadiano, juntamente com vários outros processos, incluindo o controle da temperatura corporal e a secreção de hormônios como cortisol e melatonina.⁽¹⁰⁾ A COVID-19 e seu contexto associado podem, ao afetar o sono, afetar outros ritmos circadianos e processos relacionados ao sono, tais como a cognição e a função imunológica.⁽⁸⁾ Além disso, transtornos do sono como a apneia obstrutiva do sono (AOS) podem estar relacionados com ambos os processos.⁽¹¹⁾ A AOS também está relacionada com COVID-19 grave e piores desfechos durante a fase de recuperação.⁽¹²⁾ Portanto, é necessário investigar a relação que a saúde do sono e a interrupção do padrão circadiano de atividade e repouso têm com a gravidade da COVID-19. O objetivo do presente estudo foi descrever a prevalência e gravidade de transtornos do sono e

Endereço para correspondência:

Gonzalo Labarca. Division of Sleep and Circadian Disorders, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, 221 Longwood Avenue, Boston, MA, USA.

Tel.: 1 617 955-2145. Email: glabarca@bwh.harvard.edu

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da *National Research and Development Agency* (ANID, COVID1005), Governo do Chile, e do *CIBERES/UCOVID Project, Instituto de Salud Carlos III* (COV20/00110, ISCIII), Madrid, Espanha.

alterações circadianas em pacientes com COVID-19 quatro meses depois da fase aguda da doença.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo observacional transversal com dois hospitais no Chile (o *Hospital Regional Dr. Guillermo Grant Benavente* e o *Complejo Asistencial Dr. Víctor Ríos Ruiz*), realizado em conformidade com diretrizes atuais para o relato de estudos observacionais.⁽¹³⁾ O protocolo do estudo foi aprovado pelo conselho de revisão institucional do Serviço de Saúde de Biobío e do Serviço de Saúde de Concepción (Código CEC-SSC: 07-20-26).

Foram incluídos pacientes com idade ≥ 18 anos e diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2 confirmado por RT-PCR entre abril e julho de 2020. Foram incluídos pacientes com COVID-19 de gravidade variada, conforme as definições da OMS⁽³⁾: COVID-19 grave — hipoxemia grave e registro de SDRA no prontuário médico, conforme a definição de Berlim⁽¹⁴⁾; COVID-19 moderada — evidências clínicas ou radiográficas de doença do trato respiratório inferior; COVID-19 leve — sintomas leves (febre, tosse e perda do paladar ou olfato, sem dispneia, por exemplo). Os pacientes com COVID-19 grave necessitaram de internação na UTI; aqueles com COVID-19 moderada necessitaram de hospitalização, mas não de ventilação mecânica; aqueles com COVID-19 leve foram monitorados clinicamente em âmbito ambulatorial e receberam cuidados paliativos. Todos os pacientes incluídos no estudo foram avaliados quatro meses depois da fase aguda da COVID-19.

Foram excluídos os pacientes com comorbidades respiratórias prévias (asma, DPOC e outras doenças respiratórias), aqueles que estivessem recebendo suplementação de oxigênio ou ventilação mecânica não invasiva depois de terem sido hospitalizados por COVID-19 e aqueles com mais de 70 anos de idade. Também foram excluídos os casos de perda de seguimento, transferência para outros hospitais ou municípios após a alta e deficiência mental que impedisse a realização de todas as avaliações.

Após terem assinado um termo de consentimento livre e esclarecido, todos os participantes foram submetidos a exame físico e coleta de amostra de sangue para análise adicional. Foram coletados dados demográficos (idade, sexo, escolaridade e local de residência), bem como o IMC (em kg/m²), circunferência da cintura (em cm), circunferência do pescoço (em cm), circunferência do quadril (em cm) e comorbidades na linha de base.

Saúde do sono

Na linha de base, os participantes do estudo preencheram um questionário autoaplicável com informações sobre seus hábitos de sono e sintomas relacionados ao sono, semelhante ao empregado por Mazzotti et al.⁽¹⁵⁾ Além disso, os participantes preencheram as versões em espanhol dos seguintes questionários:

1. A escala *satisfaction, alertness, timing, efficiency, and duration* (SATED, satisfação, estado de alerta, timing, eficiência e duração).⁽¹⁶⁾ Uma pontuação = 10 na escala SATED indica boa saúde do sono.
2. O Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (IQSP). O IQSP varia de 0 a 21. Uma pontuação = 0 indica ausência de dificuldade em dormir, e uma pontuação = 21 indica dificuldade grave em dormir. Os participantes com pontuação = 5 no IQSP foram considerados saudáveis no que tange à qualidade do sono, ao passo que aqueles com pontuação > 5 foram considerados não saudáveis.⁽¹⁷⁾
3. A Escala de Sonolência de Epworth (ESE). Uma pontuação > 10 na ESE foi considerada indicativa de sonolência diurna, e uma pontuação ≤ 10 foi considerada indicativa de ausência de sonolência diurna.⁽¹⁷⁾
4. O *Insomnia Severity Index* (ISI, Índice de Gravidade da Insônia). O ISI avalia a presença e gravidade da insônia. Uma pontuação > 7 no ISI foi usada para indicar insônia.⁽¹⁸⁾
5. O questionário STOP-Bang. O questionário STOP-Bang foi usado para avaliar o risco de AOS. Uma pontuação = 0-2 foi considerada indicativa de risco baixo de AOS; uma pontuação = 3 ou 4 foi considerada indicativa de risco intermediário de AOS; uma pontuação = 5-8 foi considerada indicativa de risco alto de AOS.⁽¹⁹⁻²¹⁾
6. O *Morningness-Eveningness Questionnaire* (MEQ). O MEQ foi usado para avaliar os cronotipos. Uma pontuação = 16-30 no MEQ foi considerada indicativa de um cronotipo noturno extremo; uma pontuação = 31-41 foi considerada indicativa de um cronotipo noturno moderado; uma pontuação = 42-58 foi considerada indicativa de um cronotipo intermediário; uma pontuação = 59-69 foi considerada indicativa de um cronotipo matutino moderado; uma pontuação = 70-86 foi considerada indicativa de um cronotipo matutino extremo.⁽²²⁾

Avaliação da AOS e do padrão circadiano de atividade e repouso

A AOS foi avaliada por meio de um teste domiciliar de apneia do sono (TDAS). O TDAS foi realizado em conformidade com as recomendações da Academia Americana de Medicina do Sono.⁽²³⁾ O TDAS foi pontuado manualmente por um pesquisador, que desconhecia os dados clínicos e dos questionários. O TDAS foi realizado com o dispositivo ApneaLink Air™ (ResMed, San Diego, CA, EUA) entre agosto e novembro de 2020. Foram coletados dados referentes às seguintes variáveis: índice de distúrbio respiratório (IDR; apneias ou hipopneias associadas à dessaturação de oxigênio de 3% por hora), média da SpO₂, nadir da SpO₂, tempo total com SaO₂ abaixo de 90% e índice de dessaturação de oxigênio $\geq 3\%$. A definição de AOS foi um IDR ≥ 5 eventos/h, e a de não AOS foi um IDR ≤ 4 eventos/h.⁽²³⁾

A actigrafia de sete dias foi realizada com um actígrafo ActTrust 2 (Condor Instruments, São Paulo, Brasil) entre agosto e novembro de 2020. Os dados coletados pelo actígrafo foram extraídos por meio do software ActStudio (Condor Instruments).^(24,25) Foram examinados

os seguintes parâmetros: tempo na cama (em min); tempo total de sono (TTS, em min), definido como o número de minutos gastos dormindo durante o tempo gasto na cama; latência do sono (em min), definida como o número de minutos entre a hora de dormir e o primeiro minuto pontuado como sono; eficiência do sono (em %), definida como a razão entre o TTS e o tempo gasto na cama; tempo de vigília após o início do sono (em min), definido como o número de minutos em vigília após o início do sono; despertares (em n).⁽²⁶⁾

Para descrever a forma e consistência do padrão de 24 h de atividade e repouso, foram obtidas contagens de atividade de 30 s, e foi realizada uma análise não paramétrica do ritmo circadiano.⁽²⁷⁾ Foram extraídos os seguintes dados: estabilidade interdiária (EI), que varia de 0 a 1 e representa a sincronização entre o ritmo interno de atividade e repouso e os diferentes *zeitgebers* (sincronizadores); variabilidade intradiária (VI), que varia de 0 a 2 e representa a fragmentação do ritmo de atividade e repouso dentro de cada período de 24 h; as 10 horas mais ativas (M10, do inglês *the most active 10-h period*); as 5 horas menos ativas (L5, do inglês *the least active 5-h period*); amplitude relativa, que varia de 0 a 1 e representa a diferença em magnitude de atividade entre as fases ativa e de repouso ($M10 - L5/M10 + L5$); índice de função circadiana, que varia de 0 a 1 e é calculado como a média entre EI, VI e amplitude relativa (os valores de VI foram invertidos e normalizados entre 0 e 1). Foram também extraídas, por meio de análise de cosinor, as seguintes variáveis: mesor, que representa a média de atividade; amplitude, que representa a diferença em magnitude de atividade entre o maior valor de atividade e a média de atividade; acrofase, que representa o horário em que ocorre o pico de atividade.^(28,29)

Avaliação da saúde mental

A QVRS foi avaliada por meio do *12-Item Short-Form Health Survey* (SF-12), e os resultados foram apresentados nos domínios de saúde física e saúde mental.⁽³⁰⁾ A qualidade de vida foi medida pela *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS, Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão). Uma pontuação = 0-7 indicou qualidade de vida normal, uma pontuação = 8-10 indicou qualidade de vida anormal limítrofe e uma pontuação = 11-21 indicou qualidade de vida anormal.⁽³¹⁾ A depressão foi medida por meio do Inventário de Depressão de Beck. Uma pontuação = 0-13 indicou depressão mínima, uma pontuação = 14-19 indicou depressão leve, uma pontuação = 20-28 indicou depressão moderada e uma pontuação = 29-62 indicou depressão grave.⁽³²⁾ Finalmente, a fadiga foi avaliada por meio da Escala de Fadiga de Chalder.^(33,34)

Análise estatística

Neste estudo, aventamos a hipótese de que a gravidade da COVID-19 apresentava relação com risco de AOS e sono não saudável. Com base em um estudo de Perger et al.,⁽³⁵⁾ que relataram AOS não diagnosticada em 75% dos pacientes com COVID-19

grave, em uma prevalência de AOS de 25% na linha de base no Chile,⁽³⁶⁾ em um poder de 90% e em um valor de $p = 0,05$ (erro tipo I), o tamanho da amostra foi calculado em 16 por grupo.

As variáveis quantitativas com distribuição normal ou não normal foram expressas em forma de médias e desvios-padrão. As variáveis qualitativas foram expressas em forma de frequências absolutas e relativas. A normalidade da distribuição dos dados foi examinada por meio do teste de Shapiro-Wilk. As diferenças entre os grupos estabelecidas pelas variáveis clínicas foram avaliadas por meio do teste do qui-quadrado e ANOVA de uma via (para variáveis paramétricas) ou do teste de Kruskal-Wallis ou teste exato de Fisher (para variáveis não paramétricas). A ANCOVA foi realizada para analisar os dados obtidos por meio dos questionários do sono e os resultados do TDAS. IMC e idade foram usados como covariáveis. Fatores relacionados com maior probabilidade de AOS foram identificados por meio de análise de regressão logística. A análise foi ajustada para levar em conta o sexo, a idade (19-36, 37-46, 47-56 e 57-69 anos) e o estado nutricional. Os resultados da análise foram apresentados em forma de OR e seus respectivos IC95%. Uma OR > 1 indicou maior probabilidade de AOS, e uma OR < 1 indicou menor probabilidade de AOS. Para todos os testes, um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Todas as análises estatísticas foram realizadas por meio do programa *IBM SPSS Statistics*, versão 25 (*IBM Corporation*, Armonk, NY, EUA).

RESULTADOS

Dados sociodemográficos e comorbidades

Foram incluídos no estudo 60 pacientes com COVID-19. Destes, 17 tiveram COVID-19 leve, 18 tiveram COVID-19 moderada e 25 tiveram COVID-19 grave. A Tabela 1 apresenta dados sociodemográficos, antropométricos e de comorbidade, distribuídos de acordo com a gravidade da COVID-19. Os pacientes com COVID-19 grave eram mais velhos do que aqueles com COVID-19 leve ou moderada. A prevalência de obesidade foi de 64,7% no grupo COVID-19 moderada e de 64% no grupo COVID-19 grave. Além disso, a prevalência de obesidade central foi alta nos grupos COVID-19 leve, moderada e grave (66,7%, 82,4% e 76,0%, respectivamente). As prevalências de diabetes mellitus, resistência a insulina e hipertensão foram maiores no grupo COVID-19 moderada (35,2%, 29,4% e 47,0%, respectivamente).

Saúde do sono e o padrão circadiano de atividade e repouso em pacientes com COVID-19 durante a fase de recuperação

A Tabela 2 mostra os dados de autorrelato sobre sintomas relacionados ao sono. A sonolência diurna excessiva e o cansaço diurno foram mais prevalentes no grupo COVID-19 leve do que nos grupos COVID-19 moderada e grave, embora a diferença não tenha sido

Tabela 1. Características da população do estudo na linha de base (N = 60).^a

Variável	COVID-19			p*
	Leve (n = 18)	Moderada (n = 17)	Grave (n = 25)	
Idade, anos	39,8 ± 13,8 ^a	47,6 ± 11,3 ^a	50,2 ± 10,6 ^b	0,020
Sexo				
Masculino	33,3%	64,7%	60,0%	0,121
Feminino	66,7%	35,7%	40,0%	
Escolaridade, anos de estudo				0,230
< 8 anos	22,2%	29,4%	56,0%	
8-12 anos	33,3%	17,6%	16,0%	
> 12 anos	44,5%	52,9%	28,0%	
Residente em zona não urbana	5,6%	17,6%	8,0%	
Antropometria				
IMC	29,5 ± 5,1	31,3 ± 2,6	32,1 ± 5,9	0,238
Normal	16,7%	0%	8,0%	0,271
Sobrepeso	44,4%	35,3%	28,0%	
Obesidade	38,9%	64,7%	64,0%	
Circunferência do quadril, cm	98,1 ± 13,4	104,6 ± 9,8	107,0 ± 13,2	0,072
Obesidade central, n (%)	6 (33,3%)	3 (17,6%)	6 (24,0%)	0,557
Circunferência do pescoço, cm	40,1 ± 5,5	42,5 ± 3,9	42,8 ± 5,7	0,212
Circunferência da cintura, cm	107,8 ± 8,8	106,6 ± 8,6	110,4 ± 10,4	0,415
Comorbidades				
Hipertensão	11,1%	47,0%	36,0%	0,350
Diabetes mellitus	5,5%	35,2%	20,0%	0,030
Resistência a insulina	0%	29,4%	4,0%	0,020
Smoking status				
Não fumante, n (%)	17 (66,6)	20 (52,9)	20 (58,8)	0,480
Fumante, n (%)	4 (22,2)	1 (5,8)	3 (8,8)	0,240
Ex-fumante, n (%)	2 (11,1)	7 (38,8)	11 (32,3)	0,280
Carga tabágica, anos-maço	5,6 ± 7,5	8,1 ± 9,3	8,6 ± 9,3	0,470

^aDados expressos em forma de %, n (%) ou média ± dp. *ANOVA de uma via e teste do qui-quadrado, com ajuste da ANOVA para levar em conta as variáveis de confusão (idade, sexo e IMC). Letras diferentes na mesma linha indicam diferenças significativas entre grupos (ANOVA de uma via e análise *post hoc* por meio do teste de Bonferroni). Um valor de p < 0.05 foi considerado significativo para todas as análises.

significativa. No grupo COVID-19 moderada, houve alta prevalência de dificuldade em adormecer, dificuldade em manter o sono e acordar cedo demais. No grupo COVID-19 grave, houve alta prevalência de dificuldade em manter o sono e acordar cedo demais. A média de horas de sono relatada pelos pacientes variou de 6,4 h a 6,9 h.

O risco de AOS avaliado pelo questionário STOP-Bang foi maior nos grupos COVID-19 grave e moderada (p = 0,038). A prevalência de AOS avaliada pelo TDAS foi de 60% (27,8%, 64,7% e 80,0% nos grupos COVID-19 leve, moderada e grave, respectivamente; Tabela 3). A análise de regressão logística mostrou que pacientes com COVID-19 na faixa etária de 57 a 69 anos apresentavam maior probabilidade de ter AOS do que aqueles na faixa etária de 19 a 36 anos (OR = 22,709; p = 0,003). Nem o estado nutricional nem o sexo aumentaram a probabilidade de ter AOS (Figura 1).

Observou-se que a qualidade do sono foi prejudicada em todos os três grupos de pacientes com COVID-19. A média da pontuação obtida na escala SATED foi de

6,3 ± 3,0 no grupo COVID-19 leve, 5,2 ± 2,3 no grupo COVID-19 moderada e 6,1 ± 2,2 no grupo COVID-19 grave. Além disso, o IQSP mostrou que todos os três grupos apresentaram alta prevalência de sono não saudável. Uma pontuação > 10 na ESE foi observada em 38,9% dos pacientes do grupo COVID-19 leve, em 47,1% dos pacientes do grupo COVID-19 moderada e em 36,0% dos pacientes do grupo COVID-19 grave. A prevalência de insônia avaliada pelo ISI foi elevada em todos os três grupos (50,0%, 82,4% e 56,0% nos grupos COVID-19 leve, moderada e grave, respectivamente).

A actigrafia revelou um TTS < 7 h nos três grupos (5 h 47 min e 54 s no grupo COVID-19 leve, 6 h 04 min e 06 s no grupo COVID-19 moderada e 6 h 25 min e 30 s no grupo COVID-19 grave). A eficiência do sono variou de 86,3% a 87,4%. Observou-se que a função circadiana foi prejudicada em todos os três grupos. Foram observadas diferenças significativas entre os três grupos no que tange à VI, que foi maior no grupo COVID-19 moderada do que nos grupos COVID-19 leve e grave (0,72 ± 0,11, 0,62 ± 0,09 e 0,64 ± 0,11, respectivamente). No entanto, não houve

Tabela 2. Dados de autorrelato sobre sintomas relacionados ao sono na população do estudo (N = 60).^a

Variável	COVID-19			p*
	Leve (n = 18)	Moderada (n = 17)	Grave (n = 25)	
Sonolência diurna excessiva	52,9%	23,5%	24,0%	0,15
Adormecer involuntariamente durante o dia	52,9%	35,3%	28,0%	0,25
Cochilar ao volante	5,9%	5,9%	8,00%	0,95
Dificuldade em adormecer	41,2%	70,6%	36,0%	0,07
Dificuldade em manter o sono	47,1%	64,7%	56,0%	0,58
Acordar cedo demais	35,3%	58,8%	52,0%	0,36
Tirar uma soneca	17,6%	5,9%	24,0%	0,30
Cansaço diurno	58,8%	64,7%	48,0%	0,54
Sudorese noturna intensa	47,1%	47,1%	52,0%	0,93
Apneias observadas	11,8%	17,6%	20,0%	0,78
Cefaleias matinais	47,1%	52,9%	36,0%	0,53
Número de horas de sono (nos dias da semana)	6,9 ± 0,9	6,4 ± 1,4	6,7 ± 1,9	0,58
Número de horas de sono (nos fins de semana)	8,2 ± 1,5	6,7 ± 1,5	7,6 ± 2,4	0,09
Noctúria	41,2%	70,6%	64,0%	0,17
Apneia durante a noite	23,5%	35,3%	36,0%	0,66
Síndrome das pernas inquietas	47,1%	47,1%	52,0%	0,93
Ronco grave	23,5%	23,5%	28,0%	0,92
Uso de remédios para dormir	17,6%	35,3%	24,0%	0,48

^aDados expressos em forma de % ou média ± dp. *ANOVA de uma via e teste do qui-quadrado. Um valor de p < 0.05 foi considerado significativo para todas as análises.

diferenças significativas entre os três grupos quanto às demais variáveis. A acrofase foi = 15:33:05 no grupo COVID-19 leve, 15:44:00 no grupo COVID-19 moderada e 15:17:33 no grupo COVID-19 grave.

Saúde clínica e mental

A Tabela 4 mostra os resultados referentes à fadiga, QVRS, humor e depressão, distribuídos de acordo com a gravidade da COVID-19. Foram observadas diferenças significativas entre o grupo COVID-19 moderada e os demais grupos no que tange à pontuação obtida no domínio de ansiedade da HADS. A média da pontuação obtida no domínio de ansiedade da HADS no grupo COVID-19 moderada foi de 8,6 ± 3,8, e 47% dos pacientes desse grupo relataram valores anormais, em comparação com 16,7% e 12% dos pacientes dos grupos COVID-19 leve e grave, respectivamente. No que tange à QVRS, foram observadas diferenças significativas entre os grupos; a saúde mental revelou-se melhor no grupo COVID-19 leve do que nos grupos COVID-19 moderada e grave. Além disso, observou-se fadiga grave em todos os três grupos (em 61,1% dos pacientes do grupo COVID-19 leve, em 88,2% dos pacientes do grupo COVID-19 moderada e em 72,0% dos pacientes do grupo COVID-19 grave).

DISCUSSÃO

Os principais achados do presente estudo são os seguintes: 1) A saúde do sono está gravemente comprometida quatro meses depois da fase aguda da COVID-19. 2) A prevalência geral de AOS foi de 60%, chegando a 80% no grupo COVID-19 grave. 3) No que tange ao padrão circadiano de atividade e repouso,

o grupo COVID-19 moderada apresentou maior VI e menor índice de função circadiana, M10, L5, EI, mesor e amplitude, além de pior qualidade do sono pelo IQSP. Além disso, o grupo COVID-19 moderada apresentou maior prevalência de insônia, cronotipo intermediário (determinado pelo MEQ) e maior ansiedade (avaliada pela HADS).

Após a fase aguda da COVID-19, todos os três grupos apresentaram má qualidade do sono, baixos valores de TTS e insônia prevalente. No que tange à pontuação obtida no SF-12, os grupos COVID-19 moderada e grave apresentaram qualidade de saúde física e mental menor do que a do grupo COVID-19 leve. Evidências recentes mostram que pacientes com COVID-19 grave apresentam fatores de risco de AOS semelhantes.⁽³⁷⁾ Demonstramos anteriormente que distúrbios respiratórios do sono não diagnosticados apresentam relação com COVID-19 grave durante a fase aguda.⁽¹²⁾ As evidências atuais sugerem que a AOS é um fator de risco independente de apresentações graves de COVID-19 e risco aumentado de hospitalização.⁽¹²⁾

O presente estudo confirmou as consequências físicas e psicológicas da COVID-19. Os sintomas da fase aguda, quatro meses depois da alta médica, podem ser mais significativos do que o que se pensava que fossem essencialmente transtornos relacionados com o sono. Investigamos distúrbios respiratórios do sono, distúrbios da qualidade do sono e padrões de sono em pacientes com COVID-19 quatro meses após a alta, fornecendo evidências prospectivas da relação entre distúrbios respiratórios do sono e a gravidade da COVID-19. Além disso, observamos que todos os pacientes com COVID-19 no presente estudo apresentavam

Tabela 3. Dados obtidos por meio de questionários do sono e resultados do teste domiciliar de apneia do sono na população do estudo (N = 60).^a

Variável	COVID-19			p*
	Leve (n = 18)	Moderada (n = 17)	Grave (n = 25)	
Questionários do sono				
Pontuação na escala SATED	6,3 ± 3,0	5,2 ± 2,3	6,1 ± 2,2	0,470
Pontuação no IQSP	8,5 ± 4,2 ^a	12,3 ± 4,4 ^b	9,3 ± 4,5 ^a	0,049
Sono saudável (≤ 5)	16,7%	11,8%	12,0%	0,883
Sono não saudável (> 5)	83,3%	88,2%	88,0%	
Pontuação na ESE	7,5 ± 5,5	9,2 ± 5,2	8,2 ± 5,1	0,511
Não sonolento (≤ 10)	61,1%	52,9%	64,0%	0,768
Sonolento (> 10)	38,9%	47,1%	36%	
ISI	8,2 ± 6,9	12,9 ± 6,2	9,4 ± 6,1	0,082
Sem insônia	50%	17,6%	44,0%	0,108
Com insônia	50%	82,4%	56%	
Pontuação no questionário STOP-Bang	2,2 ± 1,7 ^a	3,5 ± 2,2 ^a	3,6 ± 1,6 ^b	0,047
Sem risco de AOS	27,8%	0%	4,0%	0,038
Risco baixo de AOS	27,8%	41,2%	16,0%	
Risco intermediário de AOS	33,3%	35,3%	48,0%	
Risco alto de AOS	11,1%	23,5%	32,0%	
Pontuação no MEQ	54,1 ± 8,7	55,2 ± 7,9	59,5 ± 7,4	0,208
Teste domiciliar de apneia do sono				
IDR	7,3 ± 10,2	12,2 ± 10,5	12,6 ± 9,5	0,779
0-4 eventos/h (não AOS)	72,2%	35,3%	20,0%	0,002
≥ 5 eventos/h (AOS)	27,8%	64,7%	80,0%	
Apneias obstrutivas, eventos/h	1,79 ± 2,87	1,41 ± 2,70	2,89 ± 5,53	0,686
Apneias centrais, eventos/h	2,3 ± 4,5	3,8 ± 7,8	2,1 ± 3,5	0,595
Índice de hipopneias, eventos/h	4,92 ± 7,16	6,91 ± 8,59	7,12 ± 5,18	0,747
IDO ≥ 3%	7,2 ± 11,7	11,2 ± 11,9	11,6 ± 9,7	0,489
Eventos de ronco	608,6 ± 950,8	966,8 ± 1.591,9	958,7 ± 1.207,2	0,499
T90%	2,4 ± 5,6	7,5 ± 14,6	12,1 ± 22,0	0,352
Média da SpO ₂	95,2 ± 1,2 ^a	93,9 ± 1,5 ^b	93,6 ± 1,8 ^b	0,041
Nadir da SpO ₂	85,8 ± 7,6	83,9 ± 5,6	82,4 ± 5,6	0,475
Actigrafia				
Tempo na cama, min	400,9 ± 101,0	410,1 ± 96,2	434,5 ± 99,4	0,445
Tempo total de sono, min	347,9 ± 105,3	364,1 ± 96,3	385,5 ± 90,6	0,399
Latência do sono, min	2,0 ± 1,5	2,1 ± 1,7	2,2 ± 2,3	0,965
Eficiência do sono, %	87,4 ± 5,7	86,3 ± 8,4	86,9 ± 6,2	0,912
WASO, min	42,2 ± 20,0	42,9 ± 19,2	47,2 ± 26,0	0,759
Despertares	7,7 ± 3,9	7,1 ± 3,6	7,3 ± 4,3	0,948
Ritmo circadiano				
IFC	0,73 ± 0,06	0,71 ± 0,05	0,73 ± 0,06	0,520
M10	6.371,0 ± 1.170,3	6.024,0 ± 1.237,6	6.227,1 ± 1.629,6	0,794
L5	79,9 ± 48,5	62,0 ± 27,3	69,6 ± 36,7	0,435
AR	0,98 ± 0,01	0,98 ± 0,01	0,97 ± 0,02	0,959
EI	0,5 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,428
VI	0,62 ± 0,09 ^a	0,72 ± 0,11 ^b	0,64 ± 0,11 ^a	0,030
Mesor	3.012,5 ± 635,3	2.777,8 ± 785,4	2.789,8 ± 701,7	0,593
Amplitude	2.417,7 ± 682,5	2.162,7 ± 585,2	2.416,0 ± 688,8	0,441
Acrofase	15:33:05	15:44:00	15:17:33	

SATED: *satisfaction, alertness, timing, efficiency, and duration* (satisfação, estado de alerta, timing, eficiência e duração); IQSP: Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh; ESE: Escala de Sonolência de Epworth; ISI: *Insomnia Severity Index* (Índice de Gravidade da Insônia); AOS: apneia obstrutiva do sono; MEQ: *Morningness-Eveningness Questionnaire*; IDR: índice de distúrbio respiratório; IDO: índice de dessaturação de oxigênio; T90%: tempo total com SaO₂ abaixo de 90%; WASO: *wake after sleep onset* (tempo de vigília após o início do sono); IFC: índice de função circadiana; M10: *the most active 10-h period* (as 10 horas mais ativas); L5: *the least active 5-h period* (as 5 horas menos ativas); AR: amplitude relativa; EI: estabilidade interdiária; e VI: variabilidade intradiária.

^aDados expressos em forma de média ± dp ou %. *ANOVA de uma via e teste do qui-quadrado. Letras diferentes na mesma linha indicam diferenças significativas entre grupos (ANOVA de uma via e análise *post hoc* por meio do teste de Bonferroni). A ANCOVA foi realizada para analisar os dados obtidos por meio dos questionários do sono e os resultados do teste domiciliar de apneia do sono. IMC e idade foram usados como covariáveis. Um valor de p < 0,05 foi considerado significativo para todas as análises.

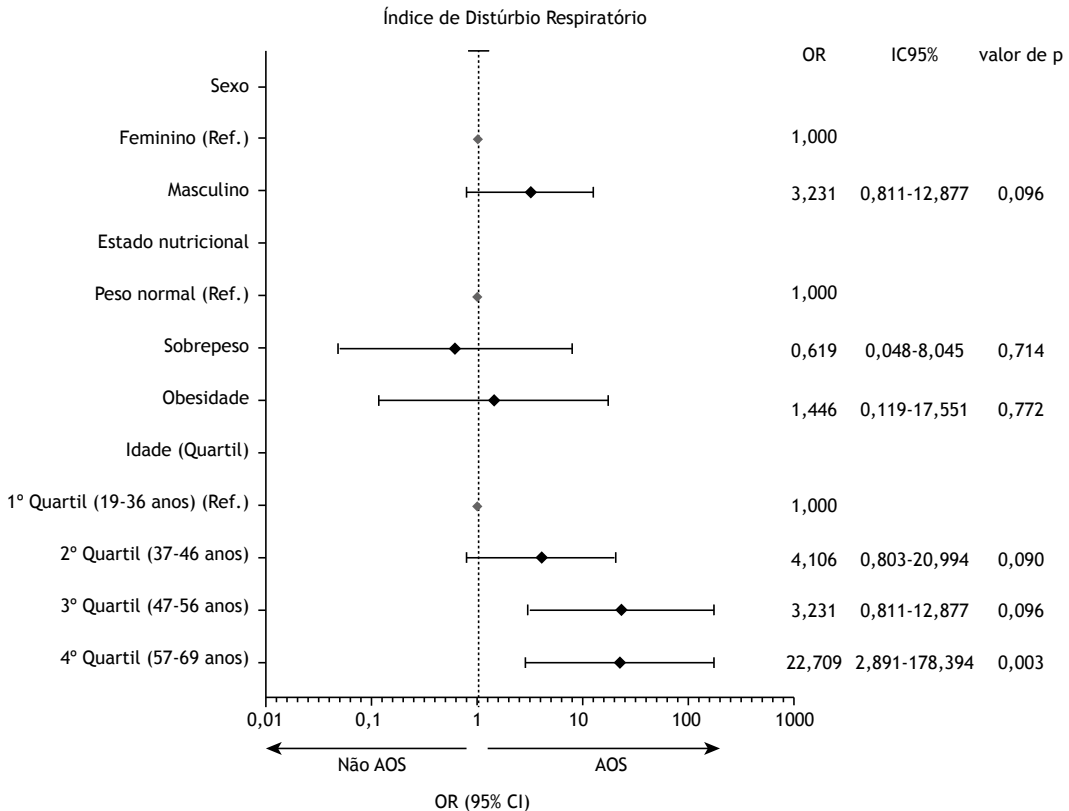


Figura 1. Análise de regressão logística da probabilidade de apneia obstrutiva do sono (AOS) em pacientes com COVID-19 quatro meses depois da fase aguda da doença. Os resultados foram apresentados em forma de OR e seus respectivos IC95%. A análise foi ajustada para levar em conta o sexo, a idade e o estado nutricional. Uma OR > 1 indicou maior probabilidade de AOS, e uma OR < 1 indicou menor probabilidade de AOS. Um valor de p < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

distúrbios do sono, independentemente da gravidade da doença. Essas evidências podem contribuir para um perfil mais preciso das sequelas da COVID-19 e para o desenvolvimento de programas de intervenção abrangentes e de longo prazo que abordem esses problemas de saúde.

Em nosso estudo, exploramos diferentes parâmetros de ritmos circadianos de atividade e repouso. No grupo de pacientes com COVID-19 moderada, a avaliação da VI revelou fragmentação significativa do ritmo de atividade e repouso. Esse achado pode ser explicado pela alta prevalência de comorbidades no grupo COVID-19 moderada. Distúrbios circadianos e transtornos do sono têm sido associados a desfechos deletérios de saúde em pacientes não COVID-19, incluindo distúrbios cardiometabólicos e cognitivos.⁽³⁷⁾ Interrupções do ciclo sono-vigília podem influenciar os ritmos circadianos e a homeostase.⁽³⁸⁾

Evidências recentes indicam que as pessoas que se recuperam da COVID-19 continuam a apresentar sintomas durante meses (síndrome pós-COVID-19 ou COVID-19 longa). No presente estudo, a prevalência de transtornos do sono foi alta. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a descrever a saúde do sono após a COVID-19 aguda. Além disso, observamos sintomas

associados à saúde mental (depressão e ansiedade), fadiga e comprometimento da QVRS.⁽⁶⁾

Nosso estudo mostrou uma alta prevalência de má qualidade do sono e insônia em todos os três grupos de pacientes com COVID-19, além de uma diminuição do número de horas de sono (que estavam abaixo do recomendado para uma saúde ideal).⁽³⁹⁾ Além disso, nosso estudo mostrou baixa qualidade de vida nos domínios de saúde física e mental do SF-12, além de alta prevalência de fadiga severa.

Estudos anteriores avaliaram o risco de sequelas da COVID-19, com foco em parâmetros clínicos, testes de função pulmonar e parâmetros de qualidade de vida.⁽³⁻⁶⁾ Nosso estudo abre outra dimensão a ser explorada durante a fase de recuperação da COVID-19 (isto é, a saúde do sono), e nossos resultados são relevantes para a prática clínica atual.

Uma das limitações do presente estudo é que o tamanho da amostra foi pequeno (60 pacientes). Estudos que venham a explorar os sintomas da COVID-19 em coortes maiores devem incluir a saúde do sono em suas avaliações. Outra limitação é a falta de um grupo controle, o que significa que não pudemos comparar os efeitos da gravidade da COVID-19 nas variáveis do estudo.

Tabela 4. Qualidade de vida relacionada à saúde, humor, depressão e fadiga na população do estudo (N = 60).^a

Variável	COVID-19			p*
	Leve (n = 18)	Moderada (n = 17)	Grave (n = 25)	
Saúde mental				
Pontuação na HADS-A	5,6 ± 4,6 ^a	8,6 ± 3,8 ^b	5,6 ± 3,7 ^a	0,042
Normal	77,8%	47,1%	72,0%	0,067
Anormal limítrofe	5,6%	5,9%	16,0%	
Anormal	16,7%	47,1%	12,0%	
Pontuação na HADS-D	5,0 ± 4,6	5,9 ± 3,6	3,4 ± 2,9	0,096
Normal	72,2%	70,6%	84,0%	0,305
Anormal limítrofe	11,1%	11,8%	16,0%	
Anormal	16,7%	17,6%	0%	
Pontuação no IDB	8,2 ± 9,4	12,1 ± 8,1	8,9 ± 6,8	0,308
Sem depressão	77,8%	76,5%	72,0%	0,744
Depressão leve	11,1%	5,9%	20,0%	
Depressão moderada	5,6%	11,8%	8,0%	
Depressão grave	5,6%	5,9%	0%	
Qualidade de vida relacionada à saúde				
Pontuação no SF-12, saúde mental	50,26 ± 7,77 ^a	40,37 ± 11,44 ^b	41,21 ± 10,09 ^b	0,005
Pontuação no SF-12, saúde física	45,0 ± 11,06	43,33 ± 12,44	49,86 ± 8,93	0,123
Fadiga				
Pontuação na Escala de Fadiga de Chalder	4,4 ± 3,4	6,6 ± 2,3	5,1 ± 2,7	0,079
Pontuação total	13,3 ± 10,2	19,8 ± 6,9	15,4 ± 8,0	0,079
Fadiga grave	61,1%	88,2%	72,0%	0,189

HADS-A: *Hospital Anxiety and Depression Scale, anxiety domain* (Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão, domínio de ansiedade); HADS-D: *Hospital Anxiety and Depression Scale, depression domain* (Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão, domínio de depressão); IDB: Inventário de Depressão de Beck; e SF-12: *12-Item Short-Form Health Survey*. ^aDados expressos em forma de média ± dp ou %. *ANOVA de uma via e teste do qui-quadrado. Letras diferentes na mesma linha indicam diferenças significativas entre grupos (ANOVA de uma via e análise *post hoc* por meio do teste de Bonferroni). Um valor de p < 0.05 foi considerado significativo para todas as análises.

Observamos uma alta prevalência de sintomas relacionados ao sono no grupo de pacientes com COVID-19 moderada. Estudos que venham a investigar pacientes assim devem examinar as sequelas psicológicas e do sono da COVID-19. Os pacientes com COVID-19 moderada no presente estudo apresentaram pior qualidade do sono e maior ansiedade do que aqueles com COVID-19 leve ou grave. Isso pode ter ocorrido em virtude da alta prevalência de resistência a insulina, diabetes mellitus e hipertensão no grupo COVID-19 moderada. Demonstrou-se recentemente que uma alta carga de comorbidades está relacionada com sono de baixa qualidade e ansiedade elevada.^(39,40)

Outra limitação é que usamos medidas subjetivas de diferentes parâmetros de sono. No entanto, a prevalência de transtornos do sono no presente estudo foi alta nos três grupos de pacientes.

Nossos achados mostram vários sintomas relacionados ao sono, alterações do padrão circadiano de atividade e repouso e comprometimento da saúde mental em pacientes com COVID-19 quatro meses depois da fase aguda da doença. Mais estudos são necessários para

confirmar esses achados e compreender os mecanismos subjacentes.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer a *Condor Instruments* (São Paulo, Brasil) sua colaboração. Gostaríamos também de expressar nossa gratidão a Luis Filipe Rossi, Rodrigo T. Okamoto e Jhony Collis pelo suporte técnico.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

GL: desenho do estudo e autor responsável pelo artigo; MH-B, JL, DE, IC e EN-L: extração e análise dos dados; GL, IC e MH-B: análise estatística; MH-B, IC, EN-L, GL, AT e FB: redação do manuscrito; GL, EN-L, AT e FB: revisão crítica do manuscrito; MH-B, GL, IC, DE, JL, EN-L, AT e FB: aprovação da versão final.

CONFLITOS DE INTERESSES

Nenhum conflito declarado.

REFERÊNCIAS

- Xie Y, Wang Z, Liao H, Marley G, Wu D, Tang W. Epidemiologic, clinical, and laboratory findings of the COVID-19 in the current pandemic: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):640. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05371-2>

2. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* 2020;215:108427. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>
3. Worldometer [homepage on the Internet]. Dover (DE): Worldometers. info [cited 2021 Feb 23]. COVID-19 Coronavirus Pandemic. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
4. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397(10270):220-232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
5. González J, Benítez ID, Carmona P, Santistevé S, Monge A, Moncusí-Moix A, et al. Pulmonary Function and Radiologic Features in Survivors of Critical COVID-19: A 3-Month Prospective Cohort. *Chest.* 2021;160(1):187-198. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.02.062>
6. Writing Committee for the COMEBAC Study Group, Morin L, Savale L, Pham T, Colle R, Figueiredo S, et al. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19 [published correction appears in *JAMA.* 2021 Nov 9;326(18):1874]. *JAMA.* 2021;325(15):1525-1534. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3331>
7. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601-615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
8. Mello MT, Silva A, Guerreiro RC, da-Silva FR, Esteves AM, Poyares D, et al. Sleep and COVID-19: considerations about immunity, pathophysiology, and treatment. *Sleep Sci.* 2020;13(3):199-209.
9. Yelin D, Margalit I, Yahav D, Runold M, Bruchfeld J. Long COVID-19: it's not over until? *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(4):506-508. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.001>
10. Andreani TS, Itoh TO, Yildirim E, Hwangbo DS, Allada R. Genetics of Circadian Rhythms. *Sleep Med Clin.* 2015;10(4):413-421. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2015.08.007>
11. Truong KK, Lam MT, Grandner MA, Sassoon CS, Malhotra A. Timing Matters: Circadian Rhythm in Sepsis, Obstructive Lung Disease, Obstructive Sleep Apnea, and Cancer. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(7):1144-1154. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201602-125FR>
12. Labarca G, Henríquez-Beltrán M, Llerena F, Erices G, Lastra J, Enos D, et al. Undiagnosed sleep disorder breathing as a risk factor for critical COVID-19 and pulmonary consequences at the midterm follow-up [published online ahead of print, 2021 Feb 19]. *Sleep Med.* 2021;S1389-9457(21)00128-3. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.02.029>
13. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med.* 2007;4(10):e296. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040296>
14. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material [published correction appears in *Intensive Care Med.* 2012 Oct;38(10):1731-2]. *Intensive Care Med.* 2012;38(10):1573-1582. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2682-1>
15. Mazzotti DR, Keenan BT, Lim DC, Gottlieb DJ, Kim J, Pack AI. Symptom Subtypes of Obstructive Sleep Apnea Predict Incidence of Cardiovascular Outcomes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(4):493-506. <https://doi.org/10.1164/rccm.201808-1509QC>
16. Buysse DJ. Sleep health: can we define it? Does it matter?. *Sleep.* 2014;37(1):9-17. <https://doi.org/10.5665/sleep.3298>
17. Mollayeva T, Thurairajah P, Burton K, Mollayeva S, Shapiro CM, Colantonio A. The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2016;25:52-73. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.01.009>
18. Morin CM, Belleville G, Bélanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep.* 2011;34(5):601-608. <https://doi.org/10.1093/sleep/34.5.601>
19. Chung F, Liao P, Farney R. Correlation between the STOP-Bang Score and the Severity of Obstructive Sleep Apnea. *Anesthesiology.* 2015;122(6):1436-1437. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000665>
20. Chung F, Yang Y, Brown R, Liao P. Alternative scoring models of STOP-bang questionnaire improve specificity to detect undiagnosed obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2014;10(9):951-958. <https://doi.org/10.5664/jcs.m.4022>
21. Perez Valdivieso JR, Bes-Rastrollo M. Concerns about the validation of the Berlin Questionnaire and American Society of Anesthesiologist checklist as screening tools for obstructive sleep apnea in surgical patients. *Anesthesiology.* 2009;110(1):194-195. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318190bd8e>
22. Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol.* 1976;4(2):97-110. <https://doi.org/10.1037/t02254-000>
23. 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. <https://doi.org/10.5664/jcs.m.6506>
24. Ancoli-Israel S, Cole R, Alessi C, Chambers M, Moorcroft W, Pollak CP. The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. *Sleep.* 2003;26(3):342-392. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.3.342>
25. Paruthi S, Brooks LJ, D'Ambrosio C, Hall WA, Kotagal S, Lloyd RM, et al. Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine on the Recommended Amount of Sleep for Healthy Children: Methodology and Discussion. *J Clin Sleep Med.* 2016;12(11):1549-1561. <https://doi.org/10.5664/jcs.m.6288>
26. Rensen N, Steur LMH, Wijnen N, van Someren EJW, Kaspers GJL, van Litsenburg RRL. Actigraphic estimates of sleep and the sleep-wake rhythm, and 6-sulfatoxymelatonin levels in healthy Dutch children. *Chronobiol Int.* 2020;37(5):660-672. <https://doi.org/10.1080/07420528.2020.1727916>
27. Cole RJ, Kripke DF, Gruen W, Mullaney DJ, Gillin JC. Automatic sleep/wake identification from wrist activity. *Sleep.* 1992;15(5):461-469. <https://doi.org/10.1093/sleep/15.5.461>
28. Thomas KA, Burr RL. Circadian research in mothers and infants: how many days of actigraphy data are needed to fit cosinor parameters?. *J Nurs Meas.* 2008;16(3):201-206. <https://doi.org/10.1891/1061-3749.16.3.201>
29. Gonçalves BS, Adamowicz T, Louzada FM, Moreno CR, Araujo JF. A fresh look at the use of nonparametric analysis in actimetry. *Sleep Med Rev.* 2015;20:84-91. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2014.06.002>
30. Vera-Villarreal P, Silva J, Celis-Atenas K, Pavez P. Evaluation of the SF-12: usefulness of the mental health scale [Article in Spanish]. *Rev Med Chil.* 2014;142(10):1275-1283. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872014001000007>
31. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res.* 2002;52(2):69-77. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(01\)00296-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(01)00296-3)
32. Jackson-Koku G. Beck Depression Inventory. *Occup Med (Lond).* 2016;66(2):174-175. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqv087>
33. Hewlett S, Dures E, Almeida C. Measures of fatigue: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Multi-Dimensional Questionnaire (BRAF MDQ), Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Numerical Rating Scales (BRAF NRS) for severity, effect, and coping, Chalder Fatigue Questionnaire (CFQ), Checklist Individual Strength (CIS20R and CIS8R), Fatigue Severity Scale (FSS), Functional Assessment Chronic Illness Therapy (Fatigue) (FACIT-F), Multi-Dimensional Assessment of Fatigue (MAF), Multi-Dimensional Fatigue Inventory (MFI), Pediatric Quality of Life (PedsQL) Multi-Dimensional Fatigue Scale, Profile of Fatigue (ProF), Short Form 36 Vitality Subscale (SF-36 VT), and Visual Analog Scales (VAS). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63 Suppl 11:S263-S286. <https://doi.org/10.1002/acr.20579>
34. Jackson C. The Chalder Fatigue Scale (CFQ 11). *Occup Med (Lond).* 2015;65(1):86. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqu168>
35. Perger E, Soranna D, Pengo M, Meriggi P, Lombardi C, Parati G. Sleep-disordered Breathing among Hospitalized Patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(2):239-241. <https://doi.org/10.1164/rccm.202010-3886LE>
36. Saldías Peñafiel F, Brockmann Veloso P, Santín Martínez J, Fuentes-López E, Leiva Rodríguez I, Valdivia Cabrera G. Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in Chilean adults. A sub-study of the national health survey, 2016/17 [Article in Spanish]. *Rev Med Chil.* 2020;148(7):895-905. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872020000700895>
37. Silva FRD, Guerreiro RC, Andrade HA, Stieler E, Silva A, de Mello MT. Does the compromised sleep and circadian disruption of night and shiftworkers make them highly vulnerable to 2019 coronavirus disease (COVID-19)? *Chronobiol Int.* 2020;37(5):607-617. <https://doi.org/10.1080/07420528.2020.1756841>
38. Consensus Conference Panel, Watson NF, Badr MS, Belenky G, Bliwise DL, Buxton OM, et al. Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: A Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. *J Clin Sleep Med.* 2015;11(6):591-592. <https://doi.org/10.5664/jcs.m.4758>
39. Zhu B, Vincent C, Kapella MC, Quinn L, Collins EG, Ruggiero L, et al. Sleep disturbance in people with diabetes: A concept analysis. *J Clin Nurs.* 2018;27(1-2):e50-e60. <https://doi.org/10.1111/jocn.14010>
40. Zampogna E, Ambrosino N, Saderi L, Sotgiu G, Bottini P, Pignatti P, et al. Time course of exercise capacity in patients recovering from COVID-19-associated pneumonia. *J Bras Pneumol.* 2021;47(4):e20210076. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210076>