

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

**O IMPACTO DA APNEIA DO SONO NA APTIDÃO FÍSICA DE
IDOSOS**

Autor: Martina Madalena Pedroso
Orientador: Prof. Dr. Denis Martinez

Porto Alegre

2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:

CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

**O IMPACTO DA APNEIA DO SONO NA APTIDÃO FÍSICA DE
IDOSOS**

Autor: Martina Madalena Pedroso

Orientador: Prof. Dr. Denis Martinez

Dissertação submetida como requisito para obtenção do grau de Mestre ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Área de Concentração: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre

2015

CIP - Catalogação na Publicação

Pedroso, Martina Madalena

O impacto da apneia do sono na aptidão física de idosos / Martina Madalena Pedroso. -- 2015.
115 f.

Orientador: Denis Martinez.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2015.

1. apneia do sono. 2. aptidão física. 3. idosos.
I. Martinez, Denis , orient. II. Título.

*Aos meus pais, Alberi e Alcinda,
Por me guiarem pelo melhor caminho.*

Agradecimentos

À minha família, por ter me ensinado sobre amor, união e dedicação; por me incentivar.

Ao meu orientador Professor Denis, pela oportunidade e pelos ensinamentos.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, especialmente a Professora Andréia Biolo e a Sirlei Reis, pelo conhecimento que proporcionou crescimento pessoal e profissional.

Aos amigos e colegas do Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa em Sono, por terem ajudado no planejamento e realização do estudo.

Aos demais amigos, por serem fiéis em todos os momentos e por compreenderem as minhas ausências.

A todos aqueles que cruzaram o meu caminho, por me ajudarem a ser melhor a cada dia.

Meu singelo muito obrigado!

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	8
LISTA DE FIGURAS, QUADRO, TABELAS E GRÁFICOS.....	9
LISTA DE FIGURAS DO REFERENCIAL TEÓRICO	9
LISTA DE QUADRO DO REFERENCIAL TEÓRICO	10
LISTA DE GRÁFICOS DO REFERENCIAL TEÓRICO	10
LISTA DE TABELAS DO ARTIGO EM INGLÊS.....	12
LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO EM INGLÊS	12
INTRODUÇÃO	14
REFERENCIAL TEÓRICO	15
CAPÍTULO 1.....	15
APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO	15
<i>Definição</i>	15
<i>Avaliações</i>	15
Polissonografia convencional de noite inteira	15
Polissonografia portátil	17
Questionários para critério diagnóstico de apneia do sono.....	18
Escala de Sonolência de Epworth	18
STOP-Bang.....	19
Berlin	20
Pittsburgh.....	21
<i>Epidemiologia</i>	21
<i>Patogênese</i>	23
Mecanismos mediados pelo sexo	23
Mecanismos mediados pela idade	24
Mecanismos mediados pela obesidade	24
Mecanismos mediados por alterações no controle da respiração.....	25
Mecanismos mediados pela morfologia craniofacial.....	26
Mecanismos mediados por fatores genéticos e étnicos.....	27
Mecanismos mediados por retenção de fluídos	27
<i>Consequências</i>	28
Estresse oxidativo.....	29
Ativação simpática	29
Inflamação.....	30
Hipercoagulabilidade	31
Disfunção endotelial.....	31
Desregulação metabólica.....	32

Doenças cardiovasculares.....	32
Hipertensão arterial sistêmica.....	35
Hipertensão arterial pulmonar	36
Cardiopatia Isquêmica.....	37
Acidente vascular encefálico.....	37
Diminuição da aptidão física.....	38
Mortalidade	46
<i>Tratamento</i>	48
CPAP.....	49
Aparelho intra-oral.....	50
Exercício físico.....	50
CAPÍTULO 2.	53
APTIDÃO FÍSICA E ENVELHECIMENTO	53
<i>Aptidão física</i>	53
Capacidade aeróbica.....	53
Agilidade.....	55
Flexibilidade.....	55
Equilíbrio	55
Força muscular	56
<i>Envelhecimento</i>	56
REFERÊNCIAS	62
ARTIGO EM INGLÊS	85

LISTA DE ABREVIATURAS

AIO - aparelho intra-oral

AOS - apneia obstrutiva do sono

AVE - acidente vascular encefálico

CPAP - *continuous positive airway pressure*

HAS - hipertensão arterial sistêmica

IAH - índice de apneia-hipopneia

IC – intervalo de confiança

IDR - índice de distúrbio respiratório

IMC – índice massa corporal

OMS - Organização Mundial da Saúde

PA - pressão arterial

RERAs - despertares esforço-respiratório relacionados

SpO₂ - saturação periférica de oxigênio

TC6 - teste de caminhada de seis minutos

VO₂ Max - consumo máximo de oxigênio

LISTA DE FIGURAS, QUADRO, TABELAS E GRÁFICOS

LISTA DE FIGURAS DO REFERENCIAL TEÓRICO

Figura 1. A. Estrutura da via aérea e fluxo aéreo normal, polissonografia normal. B. Hipopneia, polissonografia com redução do fluxo aéreo de mais de 50% do normal. C. Apneia, polissonografia com redução do fluxo aéreo a menos de 10% do normal.

Figura 2. A. Via aérea normal. B. Via aérea em apneia.

Figura 3. Imagens de ressonância magnética de via aérea. A. sujeito normal. B. sujeito com apneia. Na língua, as áreas mais escuras representam tecido muscular e as áreas mais claras representam tecido adiposo. No caso com apneia, em comparação com o caso sem apneia, a língua tem maior volume ($95\text{mm}^3 \times 66\text{mm}^3$) e maior deposição de gordura ($42\text{mm}^3 \times 16\text{mm}^3$).

Figura 4. Reconstrução tridimensional do hióide, mandíbula e língua de dois homens. A. Sujeito sem apneia (IAH < 5 eventos/hora), 44 anos e IMC 25 kg/m^2 . B. Paciente com apneia (IAH 86 eventos/hora), 49 anos e IMC 31 kg/m^2 . O posicionamento do hióide é mais posterior e inferior e o volume da língua é maior ($116\text{ cm}^3 \times 100\text{ cm}^3$) no caso com apneia.

Figura 5. Fisiopatologia e consequências da apneia do sono.

Figura 6. Consequências da apneia obstrutiva do sono e mecanismos intermediários para doenças cardiovasculares. O colapso da via aérea desencadeia o despertar, mudança na pressão intratorácica e hipoxemia. As alterações causadas diretamente pela apneia contribuem para ativação simpática, disfunção endotelial, hipercoagulabilidade, inflamação, estresse oxidativo e desregulação metabólica. Essas por sua vez são causa de doenças cardiovasculares. SpO₂: saturação de oxigênio, C3A2 e C4A1: canais eletroencefalográficos, AVE: acidente vascular encefálico. HAS: hipertensão arterial sistêmica.

Figura 7. Registros de atividade nervosa simpática, respiração e pressão arterial durante o sono. Demonstra oscilações na atividade nervosa simpática e pressão arterial em decorrência da apneia. AOS: apneia obstrutiva do sono, PA: pressão arterial.

Figura 8. Esquema das valências que compõem aptidão física, equilíbrio, força, flexibilidade, agilidade e capacidade aeróbica.

Figura 9. Dados da Organização Mundial da Saúde da expectativa de vida ao nascer e de vida saudável para a população brasileira.

LISTA DE QUADRO DO REFERENCIAL TEÓRICO

Quadro 1. Classificação dos tipos de polissonografias.

LISTA DE GRÁFICOS DO REFERENCIAL TEÓRICO

Gráfico 1. Médias da escala de sonolência de Epworth ilustrada, agrupadas por idade e gênero. Homens: linha preta. Mulheres: linha cinza.

Gráfico 2. Prevalência de apneia do sono na população de São Paulo.

Gráfico 3. *Forest plot* da meta-análise do risco relativo da apneia do sono grave para doenças cardiovasculares. IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

Gráfico 4. Correlação entre índice de apneia-hipopneia e capacidade aeróbica funcional, medida por consumo máximo de oxigênio (VO_2).

Gráfico 5. Diferença na média do consumo máximo de oxigênio em grupos com e sem apneia do sono. VO_2 Max: consumo máximo de oxigênio.

Gráfico 6. Correlação do índice de apneia-hipopneia e consumo máximo de oxigênio. VO_2 Max: consumo máximo de oxigênio.

Gráfico 7. Médias da pressão arterial sistólica em repouso, durante e após o teste cardiopulmonar.

Gráfico 8. Médias da pressão arterial diastólica em repouso, durante e após o teste cardiopulmonar.

Gráfico 9. Médias da frequência cardíaca em repouso, durante e após o teste cardiopulmonar.

Gráfico 10. Distribuição da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos, de acordo com a idade dos casos com apneia grave. TC6: teste de caminhada de seis minutos.

Gráfico 11. Correlação entre a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos, em metros, e média da saturação de oxigênio durante o sono, em por cento.

Gráfico 12. Associação entre número de passos por dia e apneia obstrutiva do sono, no sono REM. IAH: índice de apneia-hipopneia.

Gráfico 13. Meta-análise do desfecho de morte por todas as causas.

Gráfico 14. Probabilidade de sobrevida estimada por Kaplan-Meier, de acordo com a gravidade da apneia obstrutiva do sono, nenhum ($AHI < 5$ eventos/hora), leve ($5 < AHI < 15$ eventos/hora), moderada ($15 < AHI < 30$ eventos/hora) e grave ($AHI > 30$ eventos/hora). A. Amostra total ($n=1522$), B. Amostra excluindo 126 pacientes tratados com CPAP ($n=1396$).

Gráfico 15. *Forest plot* da meta-análise para a mudança no IAH devido ao exercício. IAH: índice de apneia-hipopneia, IC: intervalo de confiança.

Gráfico 16. *Forest plot* da meta-análise para a mudança no IMC devido ao exercício. IMC: índice de massa corporal. CI: intervalo de confiança.

Gráfico 17. Índice de apneia-hipopneia, de acordo com o tempo de exercício semana.

Gráfico 18. Estudos coortes prospectivos, Boyle, Christensen, Haveman-Nies, Leveille, Ostbye, Paterson, Schroll, Van Den Brink e Wu, do risco para limitações funcionais ou incapacidade em atividades de vida diária em relação ao nível de atividade física. As linhas pontilhadas indicam dados de estudos, onde apenas dois grupos de atividade foram categorizados, enquanto linhas contínuas indicam dados de estudos, em que foram formados mais do que dois grupos de atividade.

Gráfico 19. Curva de sobrevida ajustada de acordo com as avaliações de aptidão física, A. Força de preensão, B. Equilíbrio, C. Teste de sentar e levantar, relacionado a força de membros inferiores, D. *Timed up and go test*. P valor indica diferença significativa na probabilidade de sobrevida entre os sujeitos com pior e melhor funcionalidade.

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO EM INGLÊS

Table 1. Characteristics of patients

Table 2. Physical fitness tests

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO EM INGLÊS

Figure 1. Logistic regression model including balance. AHI: apnea-hypopnea index, BMI: body mass index.

Figure 2. Logistic regression model including flexibility. AHI: apnea-hypopnea index, BMI: body mass index.

Figure 3. Six-minute walk test. A. Distance walked; B. Distance walked stratified by gender; C. Borg scale pre and post-test; D. Heart rate pre, each minute and post-test; E.

Systolic blood pressure pre, and post-test; F. Diastolic blood pressure pre, and post-test.
AHI: apnea-hypopnea index.

Figure 4. Logistic regression models including six-minute walk test. A. All patients, B.
Male, C. Female. 6MWT: six-minute walk test, AHI: apnea-hypopnea index.

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a porcentagem de pessoas acima de 60 anos no Brasil é de 11%. A expectativa de vida ao nascer para os homens é de 72 anos e para as mulheres é de 79 anos. Entretanto, a maior expectativa de vida não necessariamente é sinônimo de vida saudável, pois os últimos anos de vida são associados à perda de funcionalidade e morbidade¹.

Apneia obstrutiva do sono é mais prevalente na população idosa. Estudo realizado por Tufik e colaboradores² com objetivo de estimar a prevalência de apneia do sono na população de São Paulo, encontrou que apneia está presente em 32% da população geral e em mais de 90% na faixa etária dos 70 e 80 anos.

Além da alta prevalência, apneia preocupa pelo grande número de complicações que pode desencadear. Está associada ao aumento do risco para doenças graves, como cardiopatia³, acidente vascular encefálico⁴ e câncer⁵. Também é causa de menor da capacidade funcional⁶ e maior da taxa de mortalidade⁷. A relação entre capacidade de exercício e distúrbios do sono tem sido bastante avaliada. Entretanto os resultados ainda permanecem controversos. Alguns autores têm considerado difícil estabelecer uma associação de apneia com redução da capacidade funcional devido à concomitância de fatores de confusão como idade, sexo e obesidade^{8,9,10}.

Considerando que apneia do sono e envelhecimento podem estar associados, é imprescindível conhecer como esses fatores se relacionam e manifestam para garantir melhor funcionalidade e qualidade de vida. Assim, o presente estudo avaliou a aptidão física, em cinco valências, equilíbrio, força, flexibilidade, mobilidade e capacidade aeróbica em 115 idosos com apneia do sono.

REFERENCIAL TEÓRICO

CAPÍTULO 1.

APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

DEFINIÇÃO

Apneia do sono é a cessação momentânea da respiração durante o sono. Apneias podem ser de origem central ou obstrutiva. A apneia obstrutiva ocorre devido ao colapso da via aérea superior, secundário ao relaxamento dos músculos abdutores da faringe. Apneias causam hipóxia intermitente, despertares transitórios e fragmentação do sono¹¹.

AVALIAÇÕES

POLISSONOGRAMA CONVENCIONAL DE NOITE INTEIRA

O padrão áureo para a avaliação de apneia do sono é a polissonografia convencional de noite inteira. Esse exame, realizado em laboratório do sono, registra simultaneamente eletroencefalograma, eletro-oculograma, eletromiograma, eletrocardiograma, fluxo aéreo, movimentos torácicos e abdominais e saturação de oxigênio¹².

O registro polissonográfico permite reconhecer apneias e hipopneias, roncar no sono e despertares esforço-respiratório relacionados (RERAs, em inglês). Em adultos, uma cessação respiratória deve durar 10 segundos ou mais para ser chamada apneia ou hipopneia. Na apneia (do grego, *a*: ausência, *pneusis*: respiração), ocorre ausência total ou redução de mais de 90% no fluxo aéreo. Na hipopneia (do grego, *hypo*: redução, *pneusis*: respiração), há redução de mais de 30% no fluxo aéreo, associada com redução de mais de 3% na saturação de oxigênio ou com despertar do sono¹³ (figura 1).

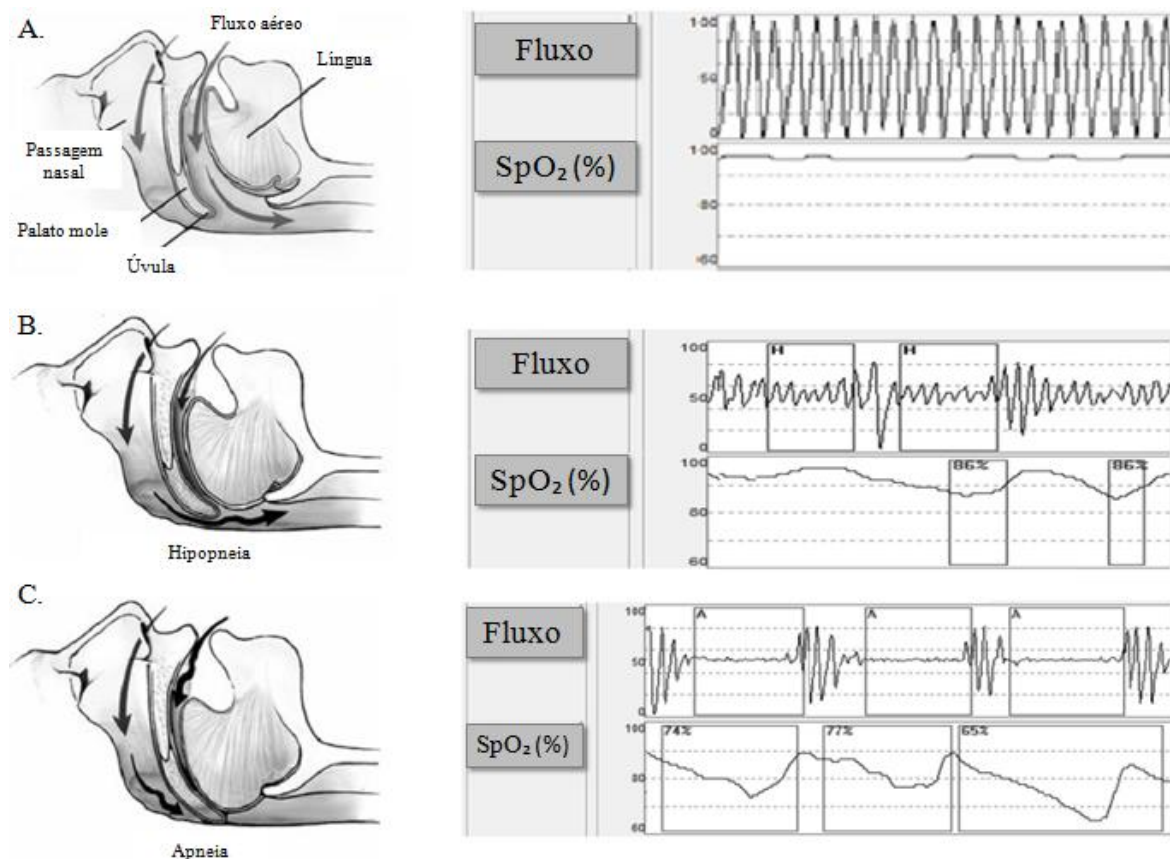


Figura 1. A. Estrutura da via aérea e fluxo aéreo normal, polissonografia normal. B. Hipopneia, polissonografia com redução do fluxo aéreo de mais de 50% do normal. C. Apneia, polissonografia com redução do fluxo aéreo a menos de 10% do normal. Adaptado de Somers et al.¹⁴.

As apneias do sono podem ser centrais, obstrutivas ou mistas. Na apneia central, movimentos tóraco-abdominais estão ausentes. Isso indica ausência de estímulo proveniente dos centros respiratórios. Na apneia obstrutiva, os movimentos respiratórios persistem, indicando que a ausência de fluxo aéreo se deve à obstrução da via aérea superior em seu segmento colapsável, a faringe. A apneia mista inicia como apneia central e depois se torna obstrutiva quando o paciente tenta voltar a respirar contra a faringe obstruída¹⁵.

Os RERAs são caracterizados por aumento do trabalho respiratório, por pelo menos 10 segundos, seguido de despertar do sono. Os RERAs não atendem a critérios para classificação como apneia ou hipopneia¹³.

A partir dos resultados da polissonografia, a gravidade da apneia do sono é avaliada pelo índice de apneia-hipopneia (IAH). Calcula-se o IAH, dividindo o número

total de apneias e hipopneias pelo número de horas de sono¹⁶. Considera-se o IAH normal até 4 eventos/hora, leve entre 5 e 14 eventos/hora, moderado entre 15 e 29 eventos/hora e grave maior ou igual a 30 eventos/hora.

O índice de distúrbio respiratório (IDR) também é utilizado para estratificar a gravidade dos distúrbios respiratórios do sono, seguindo a mesma classificação do IAH. Ele é o resultado da soma do IAH por hora de sono e pelos RERAs por hora de sono¹³.

POLISSONOGRAFIA PORTÁTIL

Alternativamente, a polissonografia portátil realizada fora do laboratório do sono, também chamada de *out-of-center*, é aceita pela *American Academy of Sleep Medicine*¹⁷ como método diagnóstico em pacientes com suspeita de apneia do sono. Foi validada para diversos aparelhos^{18,19,20,21,22,23} e, pelo nosso grupo, para o aparelho TSomnoCheck (Weinmann GmbH, Hamburgo, Alemanha)²⁴. Os diferentes tipos de monitores se diferenciam pelo número de variáveis registradas, que podem incluir saturação de oxigênio, movimentos ventilatórios, fluxo aéreo, roncos, frequência cardíaca e posição do paciente.

A polissonografia portátil é classificada de acordo com o acrônimo SCOPER²⁵, em que as letras representam as seguintes palavras em inglês: *sleep*, *cardiovascular*, *oximetry*, *position* e *effort respiratory*. As polissonografias diferem-se quanto ao número de variáveis mensuradas, como apresentadas no quadro abaixo (quadro 1):

Quadro 1. Classificação dos tipos de polissonografias.

Tipo	Local do exame/ Supervisão	Número de canais	Variáveis mensuradas	Identifica sono/ vigília
I	Laboratório do sono/ Supervisionado por técnico	14-16	Eletroencefalograma Eletro-oculograma Eletromiograma do mento Eletrocardiograma/ frequência cardíaca Fluxo aéreo/ esforço Saturação de oxigênio	Sim
II	Fora do laboratório do sono/ Não supervisionado por técnico	7-16	Eletroencefalograma Eletro-oculograma, Eletromiograma do mento Eletrocardiograma/ frequência cardíaca Fluxo aéreo/ esforço Saturação de oxigênio	Sim
III	Fora do laboratório do sono/ Não supervisionado por técnico	≥4	Fluxo aéreo e/ ou esforço Eletrocardiograma/ frequência cardíaca Saturação de oxigênio	Não
IV	Fora do laboratório do sono/ Não supervisionado por técnico	1-3 ou mais se critérios de tipo III não são cumpridos	Todos os monitores não classificados como tipo III	Não, porém pode incluir monitores para identificar despertares do sono

Adaptado de Balk e colaboradores²⁶.

QUESTIONÁRIOS PARA CRITÉRIO DIAGNÓSTICO DE APNEIA DO SONO

Questionários também são utilizados para investigar apneia do sono¹². Os mais aplicados estão descritos abaixo.

ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

A sonolência diurna excessiva é um sintoma comum relacionado com apneia do sono²⁷. O Epworth^{28,29} é um questionário simples e autoaplicável que avalia a probabilidade de adormecer em oito diferentes situações, ativas e passivas, como assistindo televisão e em um carro parado no trânsito por alguns minutos. O escore alcança valor mínimo de zero e máximo de 24, sendo considerados anormais valores acima de 10.

Uma versão ilustrada da escala de sonolência de Epworth foi desenvolvida no Reino Unido e validada com base na escala tradicional não ilustrada. Ambas dão origem a escores semelhantes, entretanto a ilustrada pode ser usada com pessoas não alfabetizadas e ajuda as alfabetizadas a interpretar melhor a escrita³⁰.

Recentemente, Drakatos e colaboradores²⁷ aplicaram a escala de sonolência de Epworth ilustrada, em versão online, em 8.000 sujeitos da população geral para determinar o nível de sonolência diurna, sob a hipótese de detectar diferenças específicas de gênero e idade. Os resultados mostram que a sonolência é mais prevalente em homens (45% vs. 43%, $P=0,03$), tende a aumentar ao longo da vida, na 3ª e 4ª década é mais prevalente nas mulheres e na 7ª década está mais presente nos homens (gráfico 1).

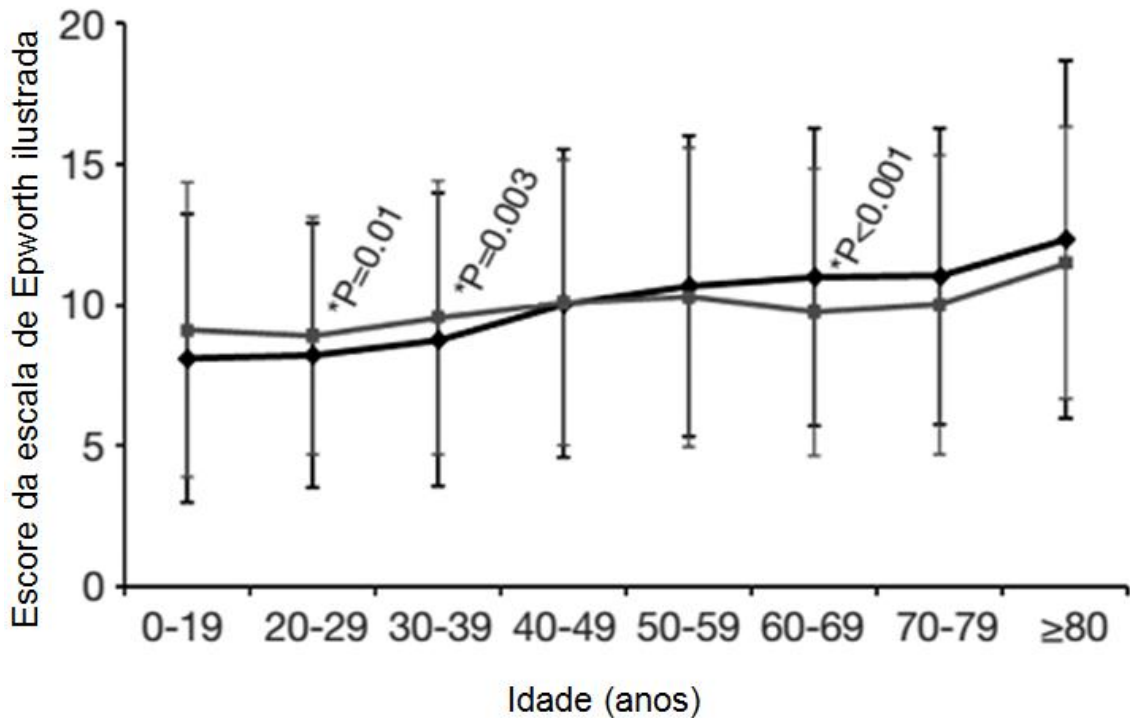


Gráfico 1. Médias da escala de sonolência de Epworth ilustrada, agrupadas por idade e gênero. Homens: linha preta. Mulheres: linha cinza. Adaptado de Drakatos et al.²⁷.

STOP-BANG

O questionário STOP foi desenvolvido e validado por Chung e colaboradores³¹ para rastrear apneia obstrutiva do sono em pacientes cirúrgicos. O STOP foi elaborado com quatro questões relacionadas a ronco (*snoring*), cansaço (*tiredness/sleepiness*), apneias observadas (*observed apnea*) e hipertensão arterial sistêmica (*blood pressure*). A amostra foi composta por 2974 pacientes pré-cirúrgicos, com idade maior ou igual 18 anos e sem diagnóstico prévio de apneia obstrutiva do sono. Duzentos e onze sujeitos realizaram polissonografia de noite inteira no laboratório do sono no *Toronto Western Hospital*.

Para melhorar a sensibilidade do questionário STOP em detectar apneia obstrutiva do sono, os pesquisadores desenvolveram o STOP-Bang incorporando as variáveis $IMC > 35 \text{kg/m}^2$ (*body mass index*), idade > 50 anos (*age*), circunferência do pescoço $> 40 \text{cm}$ (*neck circumference*) e sexo masculino (*gender*).

O questionário STOP-Bang é composto por oito perguntas com respostas de sim ou não, sendo que ‘sim’ tem escore igual a um e ‘não’ tem escore igual a zero. A

pontuação total varia de zero a oito, em que escore maior ou igual que três tem mostrado alta sensibilidade para detectar apneia³².

BERLIN

O questionário de Berlin foi desenvolvido por especialistas na *Conference on Sleep in Primary Care* em Berli. Pneumologistas e clínicos descreveram fatores de risco para distúrbios respiratórios do sono e sintomas resultantes³³.

O Berlin possui dez itens com três sessões que formam o escore para alto risco de apneia do sono³⁴. As questões são ronco, sonolência, cansaço, obesidade e hipertensão arterial. A determinação do risco de apneia do sono é baseada nos seguintes critérios:

Categoria 1: sintomas persistentes de 3 a 4 vezes por semana em uma ou mais questões sobre ronco;

Categoria 2: cansaço persiste de 3 a 4 vezes por semana durante a vigília, enquanto dirige ou ambos;

Categoria 3: história de hipertensão arterial.

Para ser considerado de alto risco para apneia obstrutiva do sono, o paciente deve atender os critérios de duas ou mais categorias dos sintomas. Aqueles classificados em apenas uma categoria são classificados como baixo risco³⁵.

No trabalho original³³, para detectar risco de IAH>15 eventos/hora em 774 pacientes consultando por problemas não relacionados ao sono, mas com probabilidade pré-teste de 69% para apneia do sono, a sensibilidade do instrumento foi de 54%. A especificidade foi 97%, indicando uma acurácia de 75%. O questionário demonstrou excelentes propriedades psicométricas com um alfa de Cronbach de até 0,92 em algumas categorias.

Em um estudo derivado da coorte PROOF³⁶, Sforza e colaboradores³⁷ avaliaram 643 idosos saudáveis utilizando o Berlin e polissonografia portátil tipo 3. Encontraram que o escore total do Berlin demonstrou alta sensibilidade para detectar IAH>15 eventos/hora (77%) e baixa especificidade (39%). Entretanto, para detectar apneia do sono grave com IAH>30 eventos/hora, a sensibilidade cai para 23% e a especificidade aumenta para 77%.

PITTSBURGH

O índice de qualidade do sono de Pittsburgh³⁸ é um questionário auto relatado que avalia a qualidade e os distúrbios do sono durante o intervalo de um mês. O questionário foi desenvolvido e validado por Buysse e colaboradores. Propriedades clínicas e de mensuração do questionário foram avaliadas no período de 18 meses em 52 sujeitos saudáveis, considerados ‘bons dormidores’, 54 pacientes depressivos e 62 com distúrbios do sono, considerados ‘maus dormidores’. O escore no Pittsburgh maior que 5 obteve uma sensibilidade de diagnóstico de 89,6% e especificidade de 86,5% (kappa = 0,75, P<0,001) em ‘bons dormidores’ e ‘maus dormidores’.

O Pittsburgh é composto por 19 questões de auto-avaliação e cinco questões que devem ser respondidas por companheiros ou colegas de quarto. Estas últimas questões são utilizadas apenas para a informação clínica. As 19 questões são classificadas em sete componentes, classificadas em uma pontuação que varia de zero a três. Os componentes do Pittsburgh são qualidade de sono subjetiva, latência do sono, duração do sono, eficiência habitual do sono, distúrbios do sono, uso de medicamentos para dormir e disfunção diurna. A soma da pontuação para estes sete componentes resulta em uma pontuação global, que varia de zero a 21, onde a maior pontuação indica pior qualidade do sono³⁹.

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência de apneia do sono vem crescendo. A alta prevalência encontrada nos estudos mais recentes pode ser atribuída a diversos fatores. Além do aumento de obesidade e idade da população, aumento da sensibilidade dos equipamentos e técnicas de avaliação soma-se a critérios diagnósticos mais inclusivos.

O estudo HypnoLaus, publicado em 2015, avaliou distúrbios respiratórios do sono e achados clínicos associados na população de Lausanne, na Suíça. A amostra incluiu 2121 sujeitos que realizaram polissonografia domiciliar, a idade variou entre 40 e 85 anos com mediana de 57 anos, o índice de massa corporal (IMC) médio era 25,6±4,1 kg/m² e 48% eram homens. Apneia do sono de moderada a grave esteve presente em 50% dos homens e 23% das mulheres. Entre 40 e 60 anos, a mediana do IAH foi 12 eventos/hora nos homens e quatro eventos/hora nas mulheres. Em pessoas acima de 60 anos, a mediana do IAH foi 21 eventos/hora nos homens e 11 eventos/hora

nas mulheres⁴⁰. Na análise multivariada, foi encontrada associação independente do IAH com hipertensão arterial sistêmica, diabetes, síndrome metabólica e depressão.

A coorte do estudo *Wisconsin Sleep Cohort Study* está entre os estudos mais citados em medicina do sono com mais de 800 citações. A primeira publicação em 1993, no *New England Journal of Medicine*, incluiu uma amostra randomizada de 602 servidores do estado de *Wisconsin*, de 30 a 60 anos, que realizaram polissonografia de noite inteira. O estudo mostrou apneia em 27% dos homens e 13% das mulheres. Sexo masculino e obesidade foram fortemente associados com a presença de apneia do sono. Além disso, ronco habitual apresentou maior prevalência de apneia com IAH > 15 eventos/hora⁴¹.

O seguimento da *Wisconsin Sleep Cohort Study* publicado em 2013 com 1520 pacientes, de 30 a 70 anos, que realizaram polissonografia mostrou aumento da prevalência de apneia do sono. Os homens representavam 55% da amostra e as pessoas com IMC ≥ 30 kg/m² eram 47%. A percentagem com IAH ≥ 5 eventos/hora foi 34% em homens e 17% em mulheres. Na faixa etária dos 50 aos 70 anos, a prevalência de apneia do sono no sexo masculino foi de 43% e no sexo feminino foi de 28%. Comparando os achados de 1993 e 2013, sugere-se que as taxas de prevalência de apneia do sono em adultos de meia-idade têm aumentado nas últimas décadas⁴².

Estudo realizado por Tufik e colaboradores com objetivo de estimar a prevalência de apneia do sono na população de São Paulo, encontrou que apneia do sono está presente em 32% da população. A amostra foi composta por 1042 voluntários, na faixa etária dos 20 aos 80 anos (média 42 \pm 14 anos). Os homens representavam 45% e os participantes com IMC > 25 kg/m² eram 60%. Na amostra total, o sexo masculino apresentou prevalência de 41% e o feminino de 26%. Na população com idade entre 70 e 79 anos, a prevalência foi maior, 96% nos homens e 94% nas mulheres (gráfico 2). Apneia do sono apresentou associação independente com sexo masculino, obesidade, idade avançada e menopausa. A alta prevalência encontrada pode ser explicada pela inclusão de grupos suscetíveis como idosos e obesos².

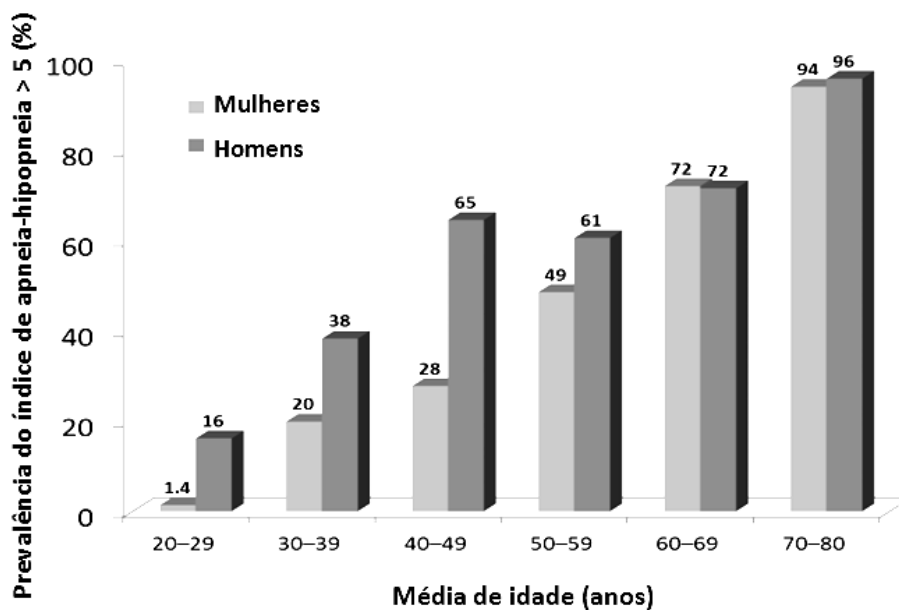


Gráfico 2. Prevalência de apneia do sono na população de São Paulo².

PATOGÊNESE

Como visto na revisão da epidemiologia, os principais fatores de risco para apneia do sono são sexo masculino, idade avançada e IMC elevado. Estudos também apontam outras causas para o desenvolvimento da apneia obstrutiva do sono⁴³, como controle da respiração durante o sono, morfologia craniofacial, fatores genéticos, retenção de fluídos e tabagismo.

MECANISMOS MEDIADOS PELO SEXO

Em mulheres, os hormônios femininos têm efeito protetor reduzindo expressivamente o risco de apneia do sono. O estudo HypnoLaus mostrou que a diferença na prevalência entre homens e mulheres diminui após os 60 anos, provavelmente pela menopausa. A mediana do IAH foi significativamente menor em mulheres pré-menopausa (2,8 eventos/hora) comparado com mulheres pós-menopausa (8,7 eventos/hora)⁴⁰. A terapia de reposição hormonal no período pós-menopausa parece proteger contra a doença^{44,45}. O mesmo fenômeno foi observado no estudo de Tufik et al.² (Gráfico 2).

Outras hipóteses para a diferença entre homens e mulheres incluem o calibre e a complacência das vias aéreas⁴⁶, estrutura dos tecidos moles⁴⁷ e atividade genioglossal⁴⁸.

A distribuição regional de gordura também pode contribuir para isso, pois os homens normalmente acumulam tecido adiposo em regiões superiores do corpo, enquanto que as mulheres acumulam em regiões mais inferiores⁴⁹.

MECANISMOS MEDIADOS PELA IDADE

Dificuldades relacionadas ao sono são comuns com o avanço da idade, frequentemente manifestadas por dificuldade para adormecer, aumento dos despertares e diminuição das horas de sono, o que pode contribuir para o aumento da prevalência de apneia com a idade⁴³. Também há mudanças na arquitetura do sono, aumentando a proporção do tempo nas fases N1 e N2 (sono leve) e diminuindo a proporção do tempo nas fases N3 e REM (sono profundo). Essas alterações podem ser em decorrência de alterações no ritmo circadiano, fazendo com que os idosos durmam mais cedo e consequentemente despertam mais cedo⁵⁰.

A maior prevalência de apneia do sono nessa população também pode ser justificada pela maior tendência ao colapso da via aérea. Essa tendência ocorre pela perda de colágeno e perda de eficiência dos músculos dilatadores da faringe. Além disso, deposição de gordura próxima à faringe, mudanças anatômicas das vias áreas e alongamento do palato mole podem estar relacionadas com o aumento da prevalência^{51,52,53}.

MECANISMOS MEDIADOS PELA OBESIDADE

A obesidade também representa um dos maiores fatores de risco de apneia obstrutiva do sono⁵⁴. Aumento de 10% no peso corporal representa aumento de 32% no IAHS⁵⁵. A apneia está presente em 41% dos indivíduos com $IMC > 28 \text{ kg/m}^2$ e em 78% dos pacientes encaminhados para cirurgia bariátrica^{56,57}.

A relação da obesidade com a apneia do sono se deve principalmente ao acúmulo de gordura dentro e próximo à faringe (figura 2), sob a mandíbula¹¹ e dentro da língua⁵⁸ (figura 3), palato mole e úvula, que contribuem para o estreitamento das vias áreas^{59,60}.

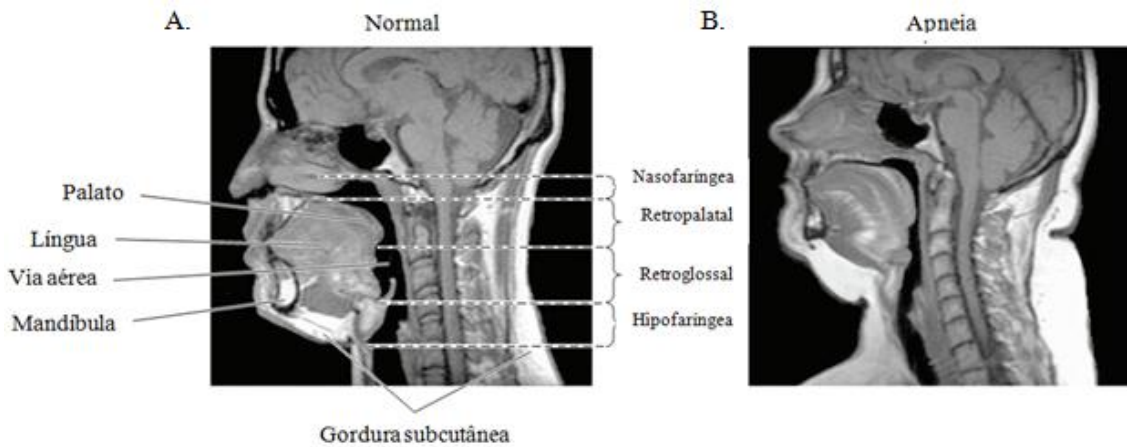


Figura 2. A. Via aérea normal. B. Via aérea em apneia. Adaptado de Dempsey et al.¹¹.

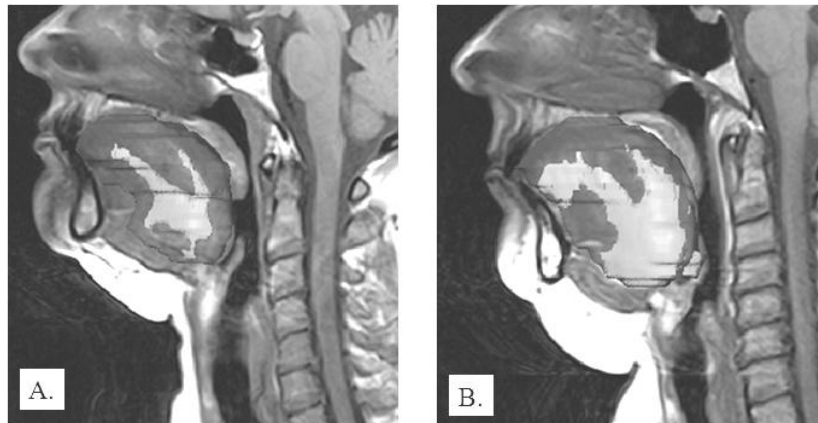


Figura 3. Imagens de ressonância magnética de via aérea. A. sujeito normal. B. sujeito com apneia. Na língua, as áreas mais escuras representam tecido muscular e as áreas mais claras representam tecido adiposo. No caso com apneia, em comparação com o caso sem apneia, a língua tem maior volume ($95\text{mm}^3 \times 66\text{mm}^3$) e maior deposição de gordura ($42\text{mm}^3 \times 16\text{mm}^3$). Adaptado de Kim e col.⁴⁹.

MECANISMOS MEDIADOS POR ALTERAÇÕES NO CONTROLE DA RESPIRAÇÃO

A instabilidade do controle respiratório é uma importante variável que pode estar relacionado ao desenvolvimento da apneia do sono⁶¹. Quando o comando do centro respiratório varia, conseqüentemente a atividade dos músculos dilatadores da via aérea também variam. Assim, períodos de diminuição do comando respiratório central estão

associados com diminuição da atividade dos músculos dilatadores, aumento da resistência e da predisposição ao colapso da faringe⁶².

Maior propensão para despertar do sono, também conhecida como limiar de excitação, também pode causar de apneia do sono⁶³. Após despertar, a maioria das pessoas hiperventila brevemente, porém se a hiperventilação for prolongada, a concentração de CO₂ no sangue pode cair e resultar em apneia central. Na ocorrência de hipocapnia, o drive respiratório reduz e a propensão ao colapso da faringe aumenta¹¹.

MECANISMOS MEDIADOS PELA MORFOLOGIA CRANIOFACIAL

A morfologia craniofacial está relacionada com a estrutura e função da faringe. Estrutura óssea e tecidos moles têm papel determinante no tamanho da via aérea (figura 4). Assim, anormalidade craniofacial pode ser um importante fator de risco para distúrbios respiratórios do sono⁶⁴.

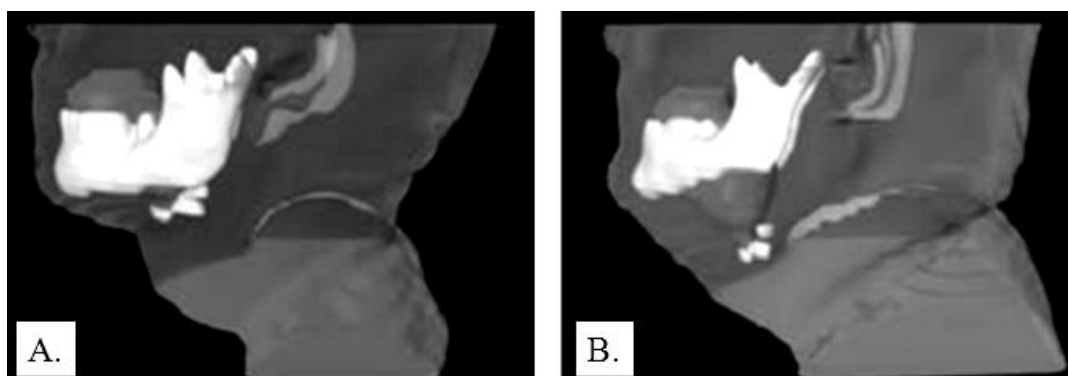


Figura 4. Reconstrução tridimensional do hióide, mandíbula e língua de dois homens. A. Sujeito sem apneia (IAH<5 eventos/hora), 44 anos e IMC 25 kg/m². B. Paciente com apneia (IAH 86 eventos/hora), 49 anos e IMC 31 kg/m². O posicionamento do hióide é mais posterior e inferior e o volume da língua é maior (116 cm³ x 100 cm³) no caso com apneia. Adaptado de Chi et al.⁶⁴.

Pacientes com apneia do sono tendem a ter vias aéreas superiores menores. Essas alterações estão relacionadas com uma variedade de características estruturais, incluindo redução do comprimento da mandíbula, retroposição do osso hióide e maxilar, aumento do volume da língua, alongamento do palato mole e maior acúmulo de tecido

adiposo próximo à faringe⁶⁵. Asiáticos e caucasianos com apneia do sono têm orofaringe mais posterior e plano tireomentoniano (linha através do tecido mole do mento e proeminência da tireóide) mais íngreme que os controles⁶⁶.

MECANISMOS MEDIADOS POR FATORES GENÉTICOS E ÉTNICOS

Análises estratificadas sugerem que 35% do índice de apneia pode ser atribuído a fatores genéticos independentes do IMC⁶⁷. Recentemente, pesquisadores realizaram cefalometria por ressonância magnética. O objetivo foi confirmar a herdabilidade de fatores de risco craniofaciais para apneia do sono. O estudo avaliou 220 pacientes, divididos em quatro grupos: pacientes com apneia, irmãos com apneia, controles e irmãos controles. A pesquisa demonstrou hereditariedade significativa da largura da mandíbula e da maxila e do tamanho do espaço faríngeo. Finalmente, os dados indicam que a herdabilidade das estruturas craniofaciais é semelhante em pacientes normais e aqueles com apneia⁶⁸.

Além da contribuição da hereditariedade, estudos foram desenvolvidos para analisar a relação da etnia com apneia do sono. Quatrocentos brancos e negros, maiores de 65 anos, realizaram polissonografia portátil. A prevalência total de distúrbios respiratórios do sono foi semelhante entre brancos (30%) e negros (32%), mas negros apresentaram maior prevalência de apneia grave (IDR >30) que os brancos (17 vs. 8%). Na análise por regressão logística, a raça africana foi fator de risco independente para apneia grave do sono, bem como sexo masculino, idade avançada e IMC⁶⁹. Estudo recente confirma os achados anteriores quanto à pior gravidade da apneia na população negra. Resultados de polissonografia de 512 pessoas com apneia do sono mostraram que o IAH foi maior em americanos de origem africana (mediana 33 eventos/hora) do que em caucasianos (mediana 23 eventos/hora)⁷⁰.

MECANISMOS MEDIADOS POR RETENÇÃO DE FLUÍDOS

Deslocamento de fluídos dos membros inferiores para o pescoço, quando há mudança de posição ortostática ou sentada para deitada, pode causar estreitamento da luz da faringe. Nos casos em que o excesso de líquido extracelular é maior, como na insuficiência cardíaca, doença renal avançada e hipertensão arterial sistêmica, o índice

de apneia-hipopneia tende a ser maior.⁷¹ Esse fenômeno é observado tanto na apneia obstrutiva do sono como na apneia central do sono.

A redução do acúmulo de fluido pode ser alvo terapêutico em alguns casos de apneia do sono. O tratamento com diuréticos e métodos mecânicos, como meias elásticas compressivas, são eficazes para isso^{72,73}.

CONSEQUÊNCIAS

A apneia do sono, tanto central como obstrutiva, pode levar a consequências cardiovasculares³, metabólicas^{74,75}, neurocognitivas^{76,77,78}, comportamentais^{79,80,81,82} e ocupacionais^{83,84}. Além dos mecanismos mediados pela hipóxia intermitente e pelos despertares repetidos⁸⁵, a apneia obstrutiva do sono adiciona o problema do esforço respiratório aumentado (figura 5). Diante disso, apneia do sono pode levar a morte por causa cardiovascular^{86,87} e outras causas^{88,89}.

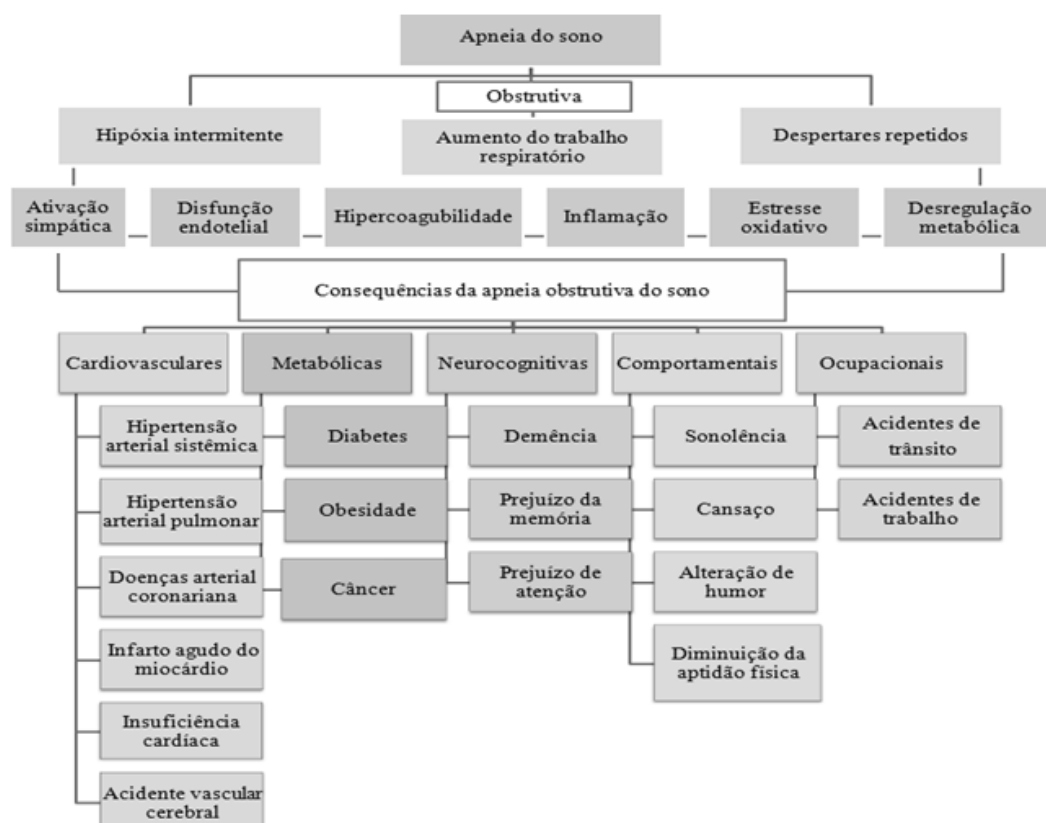


Figura 5. Fisiopatologia e consequências da apneia do sono.

ESTRESSE OXIDATIVO

Estresse oxidativo surge do desequilíbrio entre produção e remoção de espécies reativas de oxigênio. As espécies reativas de oxigênio causam danos aos tecidos e, na apneia do sono tem sido documentado o dano a lipídeos, proteínas e ácidos nucléicos. Essas reações são a base patogênica de doenças relacionadas ao envelhecimento e doenças crônicas, como câncer, diabetes, inflamação crônica, doenças cardiovasculares e neurodegenerativas. A hipótese de que a hipóxia intermitente cause estresse oxidativo parte de observações de que o processo hipóxia e reoxigenação leva ao aumento na produção de espécies reativas de oxigênio^{90,91}. Além do aumento na produção de espécies reativas de oxigênio, alguns pesquisadores sugerem que apneia do sono aumenta o estresse oxidativo pela redução da capacidade antioxidante do sangue⁹².

Eisele e colaboradores⁹³ recentemente revisaram estudos da base de dados Pubmed que relacionavam apneia do sono, doenças cardiovasculares e estresse oxidativo. Seguindo a estratégia de busca, 36 publicações foram incluídas na revisão.

A relação da apneia do sono com estresse oxidativo foi observada ao avaliar diferentes marcadores. Neutrófilos e monócitos circulantes de pacientes com apneia liberaram *in-vitro* ânions de radicais superóxidos^{94,95}. O óxido nítrico, principal vasodilatador de origem endotelial⁹⁶, esteve presente em menor quantidade em pacientes com apneia quando comparados a indivíduos sem distúrbio do sono^{97,98,99}. As concentrações plasmáticas dos produtos de peroxidação de lipídios^{100,101} e de oxidação de proteínas estiveram aumentadas em pacientes com apneia. Além disso, o DNA mitocondrial esteve significativamente diminuído em pacientes com apneia¹⁰². A revisão também mostrou que a linha de defesa contra o estresse oxidativo pode estar prejudicada em pacientes com apneia não tratada e causar doenças cardiovasculares¹⁰³.

ATIVACÃO SIMPÁTICA

Há evidências de que a apneia do sono se associa ao aumento da atividade simpática¹⁰⁴. Hipóxia, hipercapnia e despertares do sono interferem no aumento da atividade simpática¹⁰⁵. Os pacientes com apneia do sono apresentam atividade simpática elevada tanto em vigília quanto durante o sono¹⁰⁴.

O principal mecanismo responsável pela hiperatividade simpática durante a apneia do sono é a estimulação quimiorreflexa induzida pela hipóxia intermitente^{106,105}.

A diminuição da sensibilidade barorreflexa espontânea¹⁰⁷ e a ativação autonômica¹⁰⁸ também podem contribuir para o aumento da atividade simpática.

Cortelli e colaboradores¹⁰⁹ demonstraram hiperatividade simpática em pacientes com apneia durante a vigília. Os autores mediram frequência cardíaca, pressão arterial, sensibilidade barorreflexa e níveis plasmáticos de noradrenalina. Todas essas medidas estavam alteradas.

O aumento da atividade simpática também pode ser avaliado através da variabilidade da frequência cardíaca¹¹⁰. Cada apneia é caracterizada por redução da frequência cardíaca durante a pausa na respiração, seguida de súbita elevação dos batimentos na retomada da respiração^{111,104,112}. Tipicamente, essa variação é de 6 batimentos por minuto ou mais. Em alguns casos, porém, se observa braditaquicardia com a frequência cardíaca oscilando entre 40 e 90 bpm.

Os corpúsculos carotídeos são os quimiorreceptores mais importantes para hipóxia. O aumento da atividade simpática devido ao aumento da sensibilidade quimiorreflexa periférica.

Os sensores no arco aórtico são os responsáveis pelo barorreflexo. As constantes elevações de pressão arterial após cada apneia causam uma redução da sensibilidade barorreflexa por facilitação de longo prazo (“*long term facilitation*”). Isso tem papel importante na etiologia da hipertensão relacionada à apneia do sono^{113,114,115}.

O desequilíbrio simpático-vagal relacionado à apneia juntamente com outras consequências mecânicas da apneia, como veremos a seguir, têm sido relacionados com hipertensão, arritmias cardíacas, síndrome coronariana aguda, insuficiência cardíaca, acidente vascular encefálico (AVE) e morte súbita^{116,117}.

INFLAMAÇÃO

Apneia obstrutiva do sono é associada com inflamação. O processo pode ser local e sistêmica. A inflamação crônica é relacionada com a formação e a progressão de aterosclerose⁸⁵. Em pacientes com apneia do sono, há alteração de marcadores inflamatórios, como o fator nuclear kappa B¹¹⁸, citocinas, proteínas de fase aguda, moléculas de adesão endotelial¹¹⁹ e adipócitos pró-inflamatórios¹²⁰.

Obesidade é a comorbidade mais comum e está presente em mais da metade dos pacientes com apneia obstrutiva do sono. Obesidade é considerada uma situação crônica

inflamatória por si só, entretanto pode ser o fator de confusão mais importante na associação entre apneia do sono e inflamação⁸⁵

HIPERCOAGULABILIDADE

Há evidência de que a hipercoagulabilidade em pacientes com apneia pode contribuir para eventos cardiovasculares. Pacientes com apneia têm maior concentração de fibrinogênio, maior viscosidade sanguínea e menor atividade fibrinolítica durante a manhã¹²¹. Além disso, mostram ativação e agregação plaquetária aumentadas¹⁰⁴. Hipoxemia e despertares do sono repetidos produzem altas concentrações de epinefrina, norepinefrina e catecolaminas circulantes, levando a ativação plaquetária¹²².

Ensaios clínicos mostram que o CPAP reduz a hipercoagulabilidade e o risco de trombose em pacientes com apneia, apesar de nem todos os marcadores de coagulabilidade serem reduzidos após o tratamento com CPAP^{123,124,125,126}.

DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

O endotélio vascular é o principal regulador da homeostase vascular. Além disso, ele continuamente ajusta o equilíbrio entre vasoconstrição e vasodilatação. Se este equilíbrio tende a vasoconstrição, a disfunção endotelial ocorre. A disfunção endotelial pode danificar a parede do vaso e desencadear ou acelerar o desenvolvimento de aterosclerose¹²⁷. Pesquisas em pacientes com apneia do sono mostram inflamação e disfunção do endotélio vascular, contribuindo para o desenvolvimento de doenças vasculares⁹⁵.

Além disso, o aumento da ativação simpática e do estresse oxidativo, comuns em pacientes com apneia, pode contribuir para o desenvolvimento da disfunção endotelial. O aumento do estresse oxidativo reduz a disponibilidade do óxido nítrico e aumenta a expressão de espécies reativas de oxigênio, que ativam vias inflamatórias e facilitam o acúmulo de células sanguíneas no revestimento endotelial^{91,95}.

O uso do CPAP por pelo menos quatro horas por noite em pacientes com apneia pode corrigir a disfunção endotelial e inflamação e proporcionar o reparo do epitélio¹²⁸.

DESREGULAÇÃO METABÓLICA

Fatores relacionados à apneia do sono como o aumento da atividade simpática, fragmentação do sono e hipoxia intermitente contribuem para alteração metabólica. A síndrome metabólica refere-se a um grupo de fatores, que inclui resistência à insulina, dislipidemia, hipertensão e obesidade arterial, e resulta no aumento do risco cardiovascular. Síndrome metabólica é comum em pessoas com apneia e apneia do sono é frequentemente encontrada em condições associadas com anormalidades metabólicas¹²⁹.

Estudos mostram que pacientes com apneia têm maiores concentrações de ácidos graxos livres do que controles, este pode ser um dos mecanismos envolvidos nas complicações metabólicas da apneia⁷⁴. Independente da adiposidade, apneia obstrutiva do sono está associada com deficiências na sensibilidade à insulina, efetividade da glicose, função das células B do pâncreas e dislipidemia¹³⁰.

A obesidade frequentemente coexiste com apneia do sono. Ainda não é claro se a presença de alterações metabólicas é uma consequência da apneia ou da obesidade, quando ambas estão presentes¹³¹.

DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Indivíduos com apneia têm risco aumentado de hipertensão arterial, acidente vascular cerebral, arritmias, doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca¹³². O colapso da via aérea está associado à excitação cerebral, mudanças na pressão intratorácica e episódios de hipoxemia e reoxigenação. Estes eventos ocorrem repetidamente durante o sono e induzem a ativação de mecanismos que predispõe a aterosclerose. Estudos experimentais, epidemiológicos e clínicos indicam que apneia obstrutiva do sono induz o início ou a progressão de diversas doenças cardiovasculares⁸⁵.

Wang e colaboradores³ conduziram meta-análise para avaliar a associação entre apneia obstrutiva do sono e risco de doenças cardiovasculares e estimar se a gravidade da apneia está associada com prevalência das doenças cardiovasculares. Os autores realizaram busca nas bases de dados *PubMed*, *Embase*, *ISI Web of Knowledge* e *Cochrane Library*. Eles incluíram apenas estudos de coortes prospectivos, em que a

presença de apneia obstrutiva do sono tivesse sido avaliada de maneira objetiva por polissonografia e nos quais fossem controlados os principais fatores de confusão.

Doze estudos foram incluídos na meta-análise³. O risco associado à apneia obstrutiva do sono para doenças cardiovasculares foi avaliado de acordo com três níveis de gravidade da apneia. Nos casos graves, com IAH>30, o risco relativo para doenças cardiovasculares foi de 1,79 (gráfico 3). Nos casos moderados, com 30>IAH>15, o risco relativo foi de 1,15. Porém, nos casos leves, com 15>IAH>5, o risco relativo para doenças cardiovasculares foi de 0,98, não significativo.

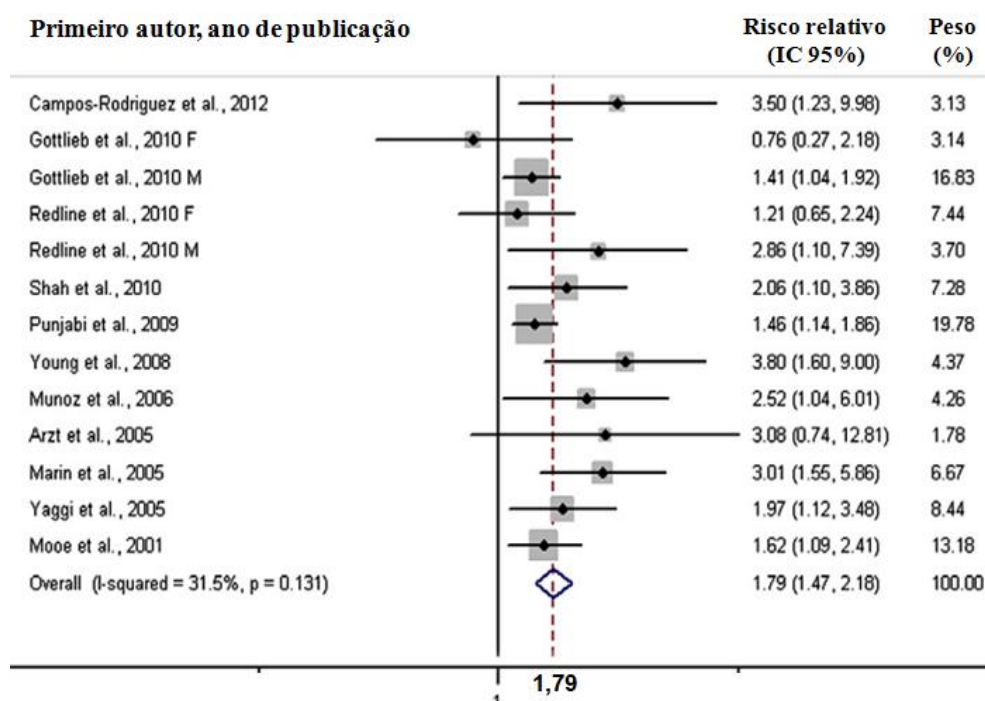


Gráfico 3. *Forest plot* da meta-análise do risco relativo da apneia do sono grave para doenças cardiovasculares. IC 95%: intervalo de confiança de 95%. Adaptado de Wang e colaboradores³.

Os estudos incluídos na meta-análise³ são heterogêneos e apesar da exigência dos autores alguns são inadequados. Por exemplo, dos doze artigos, quatro^{133,134,135,89} não controlaram o principal fator de confusão para apneia do sono e doença cardiovascular, o sexo masculino. Acredita-se que os autores deixaram de controlar para esse fator tão óbvio a fim de evitar que os resultados deixassem de ser significantes. Surpreendentemente, esses estudos controlam para medicações antihipertensivas,

antidiabéticas e hipolipemiantes, bem como colesterol HDL e glicemia^{134,135,89}. Isso demonstra que apesar do nível de evidência ser o mais alto, está apoiado em estudos ainda imperfeitos.

A meta-análise³ também avaliou o efeito dose-reposta entre apneia e risco cardiovascular através de modelos de regressão. Na análise que incluiu seis estudos^{134,136,135,137,138,139} e 19.883 pacientes, o risco relativo de doenças cardiovasculares aumentou 1,17 para cada aumento de 10 unidades no IAH.

Diversos mecanismos patogênicos são propostos para o desenvolvimento ou agravamento de doenças cardiovasculares a partir da apneia do sono. As cardiopatias e vasculopatias podem ser mediadas simultaneamente por estresse oxidativo, ativação simpática, inflamação, hipercoagulabilidade, disfunção endotelial e alteração metabólica (figura 6)⁸⁵.

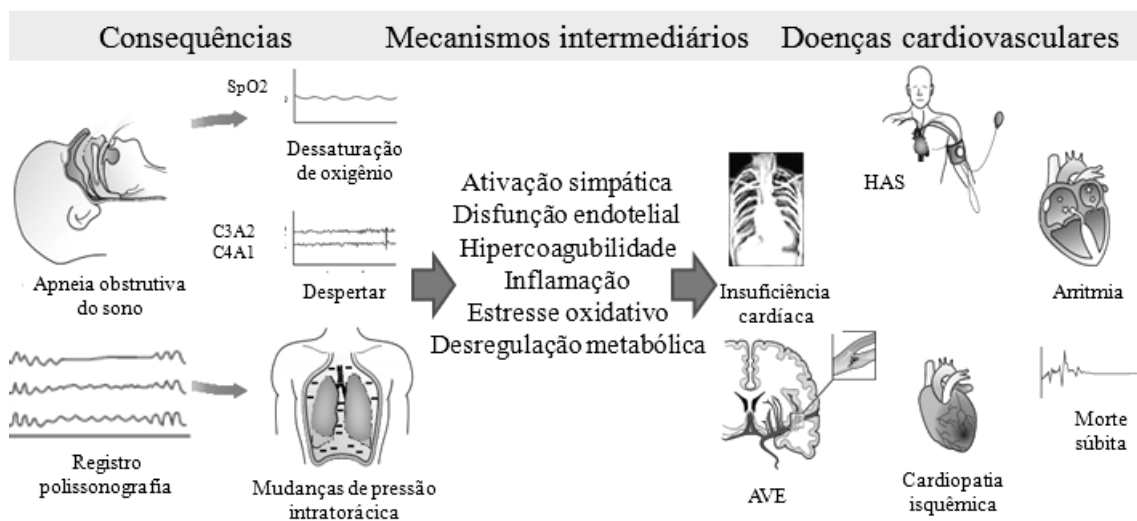


Figura 6. Consequências da apneia obstrutiva do sono e mecanismos intermediários para doenças cardiovasculares. O colapso da via aérea desencadeia o despertar, mudança na pressão intratorácica e hipoxemia. As alterações causadas diretamente pela apneia contribuem para ativação simpática, disfunção endotelial, hipercoagulabilidade, inflamação, estresse oxidativo e desregulação metabólica. Essas por sua vez são causa de doenças cardiovasculares. SpO₂: saturação de oxigênio, C3A2 e C4A1: canais eletroencefalográficos, AVE: acidente vascular encefálico. HAS: hipertensão arterial sistêmica. Adaptado de Sánchez-de-la-Torre⁸⁵.

HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

A trajetória da literatura sobre hipertensão arterial e apneia do sono compreende mais de 30 anos de estudos até ser reconhecido que apneia do sono causa hipertensão arterial sistêmica^{140,141}. Uma das razões para a demora em aceitar que apneia do sono causa hipertensão arterial é o fato de que os fatores de risco para ambas as doenças são os semelhantes: sexo masculino, idade avançada e IMC elevado.

Entretanto, desde 1972, já existiam estudos sugerindo evidência de causa-efeito para o desenvolvimento de hipertensão arterial a partir da apneia do sono. Coccagna e colaboradores foram os primeiros a descrever aumento da pressão arterial associado com apneia do sono¹⁴².

A pressão arterial diminui durante o sono em situações normais, o que é chamado de descenso noturno. No ano de 1975, Lugaresi e coautores¹⁴³ demonstraram que durante o sono as quedas na pressão arterial tiveram menor variação em pacientes com ronco, sugerindo que efeitos hemodinâmicos da apneia poderiam favorecer o desenvolvimento da hipertensão.

Em 2008, a apneia do sono foi listada no *Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* como causa mais comum de hipertensão secundária¹⁴⁴. Além disso, evidências epidemiológicas subsequentes comprovaram a direta contribuição da apneia do sono para hipertensão^{145,146}.

A cada apneia, ocorre aumento transitório da pressão arterial tanto sistêmica¹⁴⁷, quanto pulmonar¹³². Esse aumento de pressão arterial envolve mecanismos de ativação do simpático pelo despertar, de hipóxia intermitente e de oscilações de pressão intratorácica^{148, 149} (figura 7).

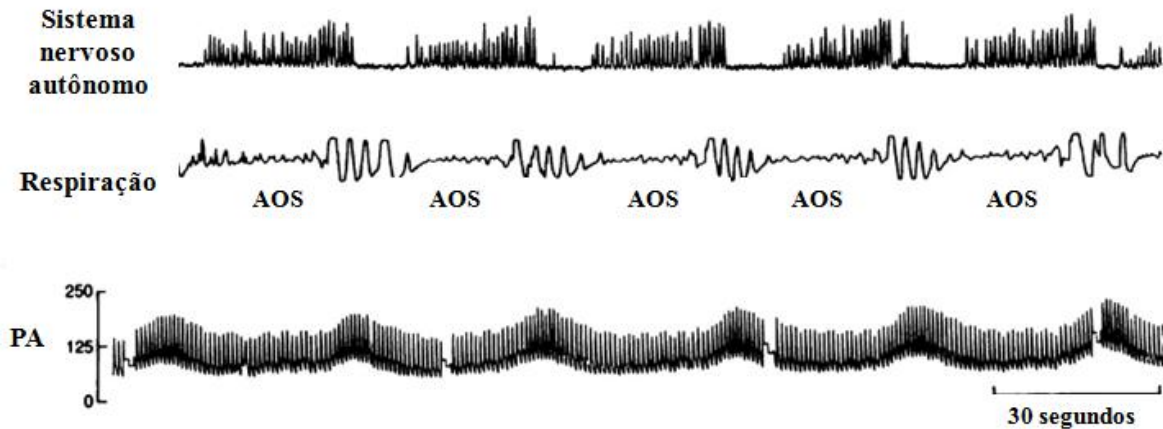


Figura 7. Registros de atividade nervosa simpática, respiração e pressão arterial durante o sono. Demonstra oscilações na atividade nervosa simpática e pressão arterial em decorrência da apneia. AOS: apneia obstrutiva do sono, PA: pressão arterial. Adaptado de Somers et al.¹⁰⁴.

Há relação dose-resposta entre IAH e prevalência de hipertensão arterial¹⁴⁵. A prevalência de hipertensão resistente nos pacientes com apneia leve é 46%, nos casos de apneia moderada é 50% e nos casos com IAH>30 eventos/hora chega a 86%¹⁵⁰. Diversas metanálises comprovam que tratar apneia do sono reduz a pressão arterial^{151,152}.

HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR

Hipertensão pulmonar é um estado fisiopatológico e hemodinâmico que pode ser encontrado em múltiplas condições clínicas. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), distúrbios respiratórios do sono são causa de hipertensão pulmonar¹⁵³. Estudos mostram que a prevalência de hipertensão pulmonar varia de 12 a 34% em pacientes com apneia obstrutiva do sono^{154,155,156,157}.

Os mecanismos da hipertensão pulmonar na apneia do sono são devido ao aumento dos níveis pressóricos e à hipoxia¹⁵⁸. Como resultado da hipertensão arterial, pacientes com apneia tem alta prevalência de hipertrofia¹⁵⁹ e disfunção ventricular esquerda^{160,161,162}. Além disso, pacientes com apneia podem desenvolver insuficiência cardíaca direta, com fração de ejeção preservada¹⁶³.

O desenvolvimento da hipertensão pulmonar na apneia do sono também pode ser mediado por hipoxia. A queda no oxigênio ativa vias inflamatórias e proliferativas, envolvendo espécies reativas de oxigênio, diminuição do óxido nítrico, fatores angiogênicos e agentes vasoativos. Esses fatores em conjunto resultam em vasoconstrição e aumento da pressão da artéria pulmonar¹⁶⁴.

CARDIOPATIA ISQUÊMICA

Ali e colaboradores¹⁶⁵ buscaram na base de dados MEDLINE estudos que avaliaram de maneira não-invasiva desfechos cardiovasculares subclínicos de apneia obstrutiva do sono. Cinquenta e dois estudos foram incluídos na revisão. A prevalência de aterosclerose foi maior em pacientes com apneia obstrutiva do sono. Esta correlação é independente de outros fatores de risco cardiovasculares. Diante dos achados, os autores afirmam que a identificação de doenças cardiovasculares subclínicas pode ser uma indicação adicional para o tratamento de pacientes com apneia do sono, dado que a gravidade da apneia está associada com o agravamento da aterosclerose subclínica.

Em linha de pesquisa semelhante, Weinreich e colaboradores¹⁶⁶ mostraram significativa associação entre apneia e presença de cálcio nas coronárias em um estudo populacional. Apneia foi associada com um aumento no escore de cálcio coronariano em homens com idade ≤ 65 anos (0,25) e em mulheres de qualquer idade (0,23). Dobrar o valor do IAH está associado com aumento de 19% em homens e 17% em mulheres no escore de cálcio nas coronárias.

Sorajja e colaboradores¹⁶⁷ também estudaram a relação entre apneia do sono e presença de cálcio nas coronárias. Os participantes do estudo realizaram polissonografia e escore de cálcio coronariano. Os pacientes com apneia apresentam maior prevalência de cálcio nas coronárias em comparação aos controles (67% versus 31%). O escore de cálcio aumenta nos casos mais graves de apneia do sono. O *odds ratios* ajustado para cálcio coronariano dividindo o IAH em quartis foi respectivamente de 1,0, 2,1, 2,4 e 3,3.

ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO

Meta-análise⁴ publicada recentemente avaliou se apneia obstrutiva do sono aumenta o risco de morte e novos eventos de AVE e cardiopatia isquêmica em pacientes

com AVE e cardiopatia isquêmica prévios. As bases de dados consideradas na busca da revisão sistemática foram MEDLINE e EMBASE. Treze estudos coortes foram incluídos na meta-análise, desses cinco apresentavam resultados relacionados a AVE (n=860), seis a cardiopatia isquêmica (n=1083) e onze reportavam a morte por todas as causas ou por causa cardiovascular (n=1930). Apneia do sono foi significativamente associada com risco de AVE (risco relativo=1,94), cardiopatia isquêmica (risco relativo=1,83), e mortalidade por todas as causas após AVE ou cardiopatia isquêmica (risco relativo=1,59).

DIMINUIÇÃO DA APTIDÃO FÍSICA

A relação entre capacidade de exercício e distúrbios do sono tem sido bastante avaliada. Entretanto os resultados ainda permanecem controversos. Alguns autores têm considerado difícil estabelecer uma associação de apneia com redução da capacidade funcional devido à concomitância de fatores de confusão como idade, sexo e obesidade^{8,9,10}.

Mansukhani e colaboradores⁶ examinaram distúrbios respiratórios do sono e capacidade de exercício, controlando para idade, IMC, sexo, tabagismo, hipertensão, diabetes mellitus, uso de beta-bloqueadores, doenças cardíacas e pulmonares. De 2005 a 2010, avaliaram 1424 voluntários, 56±12 anos, 75% homens, com polissonografia convencional e teste de esforço cardiopulmonar. A principal variável de interesse foi a capacidade aeróbica funcional, medida por consumo máximo de oxigênio (VO₂ máximo). Nessa pesquisa o IAH, como variável contínua explica 30% da redução de capacidade aeróbica funcional (gráfico 4).

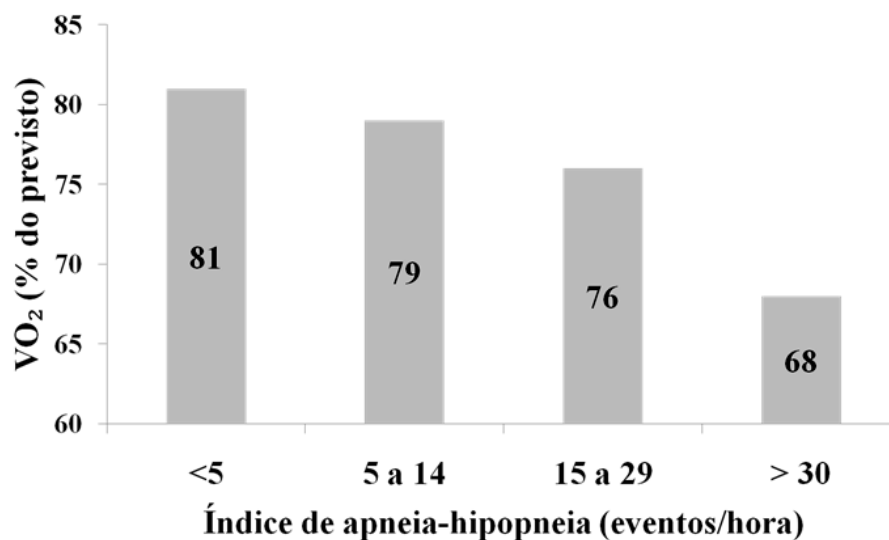


Gráfico 4. Correlação entre índice de apneia-hipopneia e capacidade aeróbica funcional, medida por consumo máximo de oxigênio (VO₂). Baseado nos resultados de Mansukhani e colaboradores⁶.

O efeito da apneia do sono também foi observado em obesos mórbidos. Vanhecke e colaboradores¹⁶⁸ estudaram aptidão cardiorrespiratória e apneia do sono. Noventa e dois sujeitos sem diagnóstico prévio de apneia do sono foram avaliados por teste de esforço cardiopulmonar, ecocardiografia e polissonografia de noite inteira. A partir dos resultados da polissonografia, a amostra foi dividida em dois grupos: com IAH>15 ou >5 com escore na escala de Epworth>10 (n=42) e controles sem esses critérios (n=50). A amostra total teve índice de massa corporal de 48,6±9,3 kg/m², idade de 45,5±9,8 anos e 69% do sexo feminino. Não houve diferença entre os grupos em índice massa corporal, idade, gênero, circunferência de cintura e pescoço, fração de ejeção e disfunção diastólica.

O grupo com critérios de apneia teve consumo máximo de oxigênio menor que os sujeitos sem esse distúrbio (21,1 vs. 17,6 mL/kg/min; p<0,001), observado no gráfico 5. Correlação inversa entre consumo de oxigênio máximo e IAH também foi encontrada com coeficiente de correlação negativo de 0,41 e nível de significância menor que 0,01 (gráfico 6).

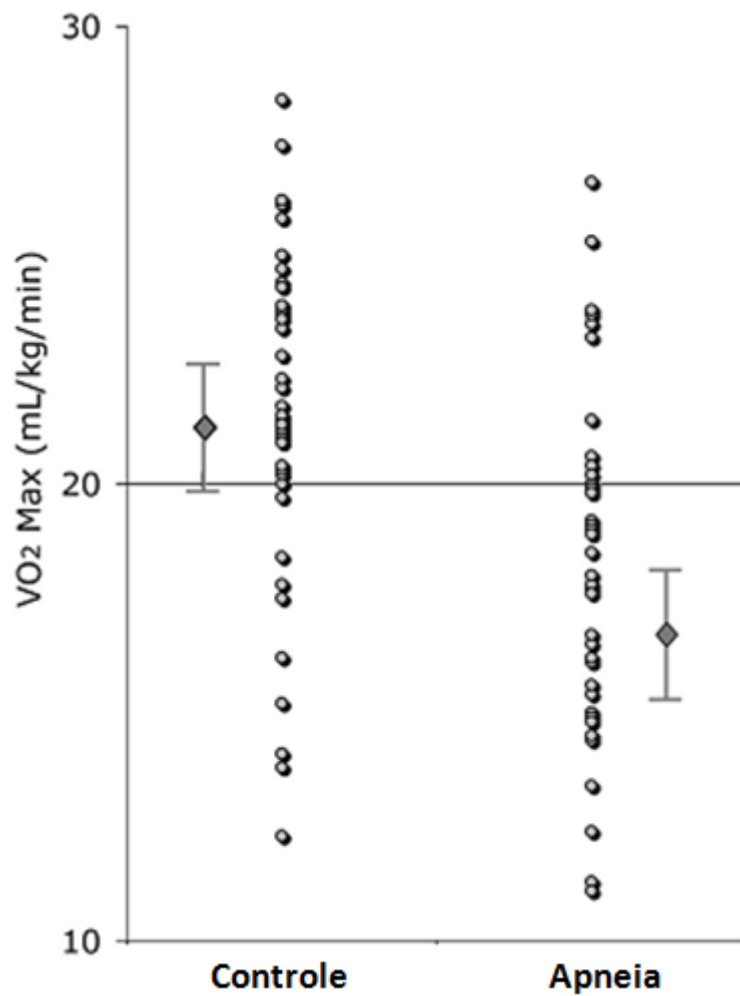


Gráfico 5. Diferença na média do consumo máximo de oxigênio em grupos com e sem apneia do sono. VO₂ Max: consumo máximo de oxigênio. Adaptado de Vanhecke e colaboradores¹⁶⁸.

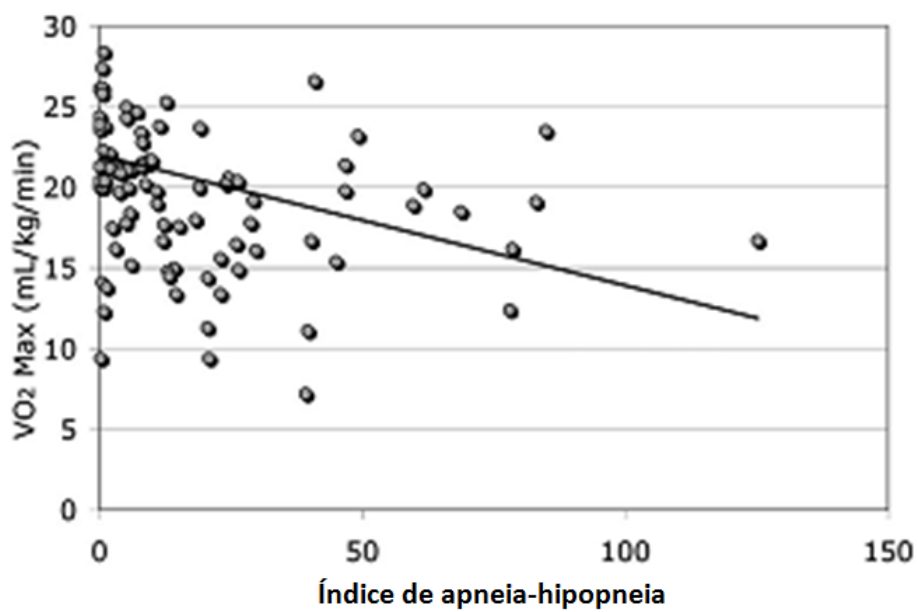


Gráfico 6. Correlação do índice de apneia-hipopneia e consumo máximo de oxigênio. VO₂ Max: consumo máximo de oxigênio. Adaptado de Vanhecke e colaboradores¹⁶⁸.

As respostas hemodinâmicas também foram diferentes entre os grupos no teste ergométrico. A pressão arterial sistólica estava mais elevada no repouso, durante o exercício e na recuperação nos pacientes com apneia (gráfico 7). A pressão arterial diastólica no pré, durante e pós-teste variou de maneira diferente entre os dois grupos (gráfico 8). Assim como as pressões, a resposta da frequência cardíaca também foi significativamente diferente entre indivíduos com e sem apneia (gráfico 9).

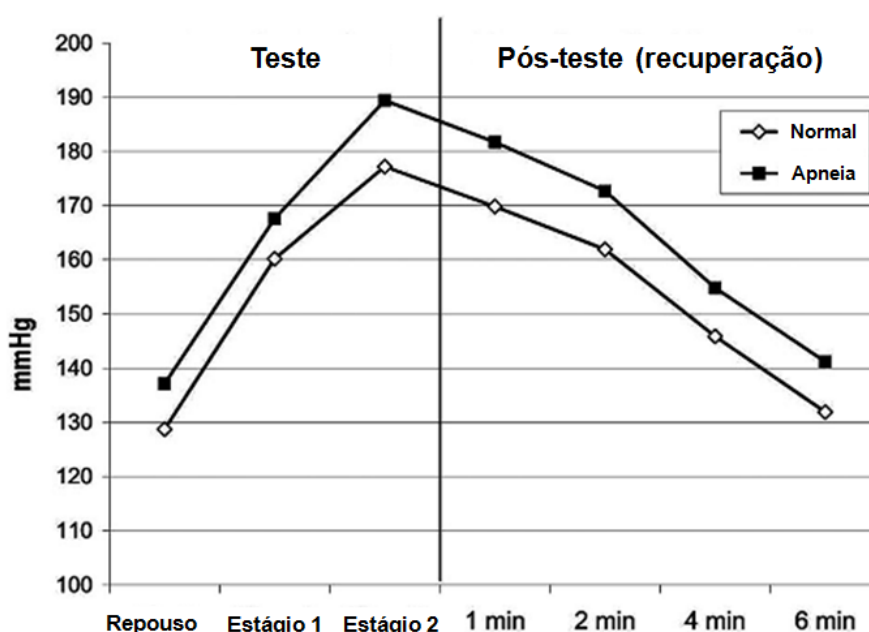


Gráfico 7. Médias da pressão arterial sistólica em repouso, durante e após o teste cardiopulmonar. Adaptado de Vanhecke e colaboradores¹⁶⁸.

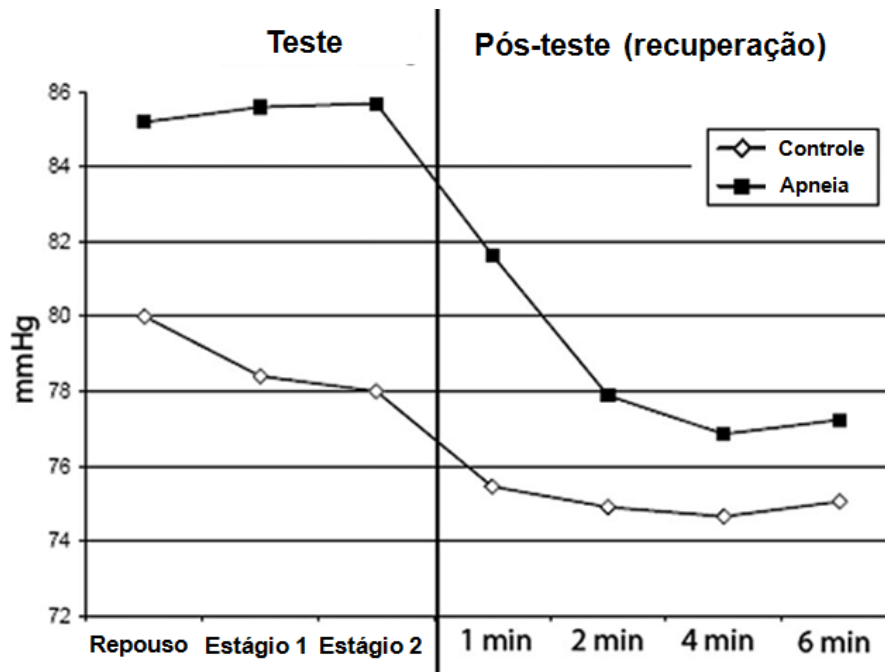


Gráfico 8. Médias da pressão arterial diastólica em repouso, durante e após o teste cardiopulmonar. Adaptado de Vanhecke e colaboradores¹⁶⁸.

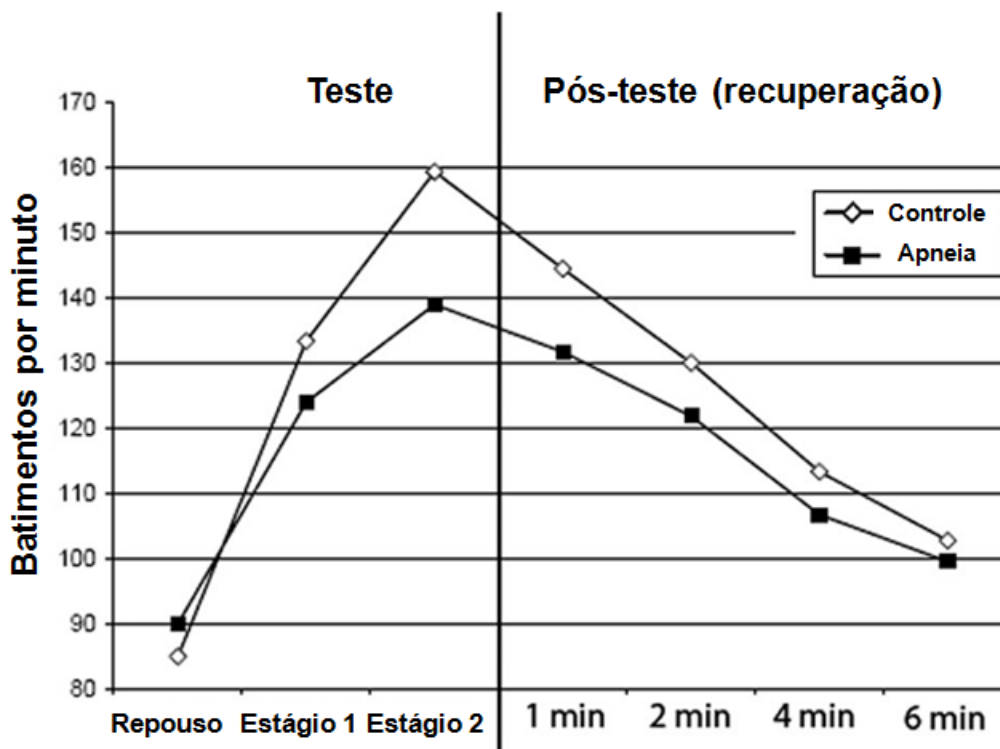


Gráfico 9. Médias da frequência cardíaca em repouso, durante e após o teste cardiopulmonar. Adaptado de Vanhecke e colaboradores¹⁶⁸.

A conclusão da pesquisa é que indivíduos obesos com apneia demonstram aptidão cardiorrespiratória reduzida e respostas hemodinâmicas diferentes no teste de esforço, em comparação aos sujeitos sem esse transtorno. Isso sugere que ativação crônica do sistema nervoso simpático influencia negativamente a capacidade aeróbica nos casos de apneia do sono.

A associação de distúrbios respiratórios do sono e capacidade funcional também tem sido avaliada pelo teste de caminhada de seis minutos. Ben Saad e colaboradores^{169,170} analisaram essa relação em 60 pacientes, 49±10 anos, com apneia grave, 62±18 eventos/hora, e em tratamento com CPAP. Resultados foram analisados dividindo os sujeitos com apneia em grupos, por idade e sexo, e comparados ao desempenho de sujeitos sem apneia, não obesos (n=171) e obesos (n=55).

Os sujeitos com apneia percorreram em média 531±115 metros no teste. Quando estratificados por sexo, houve diferença ($P \leq 0,05$) entre homens e mulheres. Os homens caminharam 577±96 metros e as mulheres apresentaram pior desempenho, 423±75 metros. Ao comparar a distância percorrida dividindo os pacientes com apneia em três grupos pela idade, os resultados foram significativamente piores nos sujeitos com idade avançada, 55 a 70 anos, em comparação aos sujeitos mais jovens (gráfico 10).

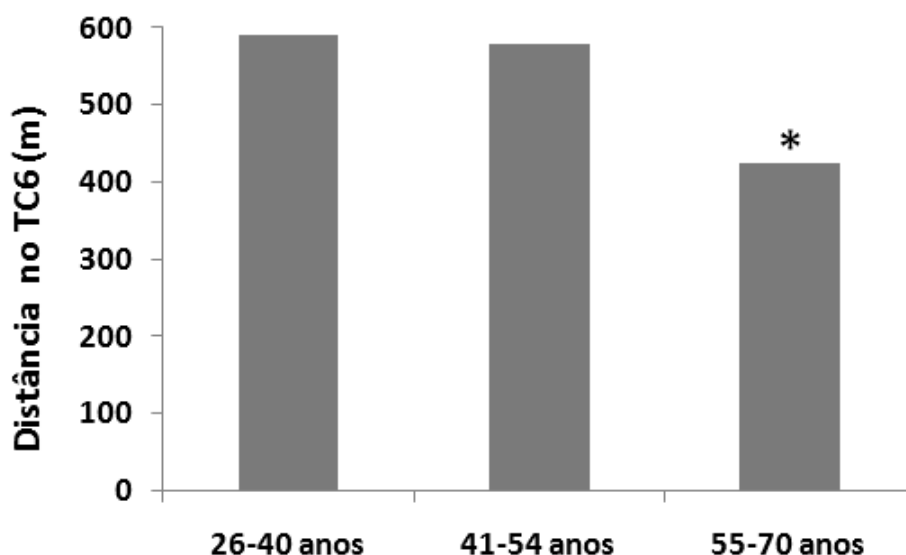


Gráfico 10. Distribuição da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos, de acordo com a idade dos casos com apneia grave. TC6: teste de caminhada de seis minutos. Baseado nos resultados de Ben Saad e colaboradores¹⁶⁹.

Ao comparar a distância percorrida, entre sujeitos com apneia e sem apneia, os pesquisadores encontraram que pacientes com apneia têm pior desempenho, $512 \pm 117\text{m}$, em comparação com saudáveis não obesos, $636 \pm 112\text{m}$, e saudáveis obesos, $585 \pm 110\text{m}$. Também houve diferença ao confrontar o subgrupo de pacientes obesos com apneia e pacientes obesos sem apneia. A diferença entre as médias dos pacientes com apneia e saudáveis obesos foi de $75 \pm 161\text{m}$.

Os pesquisadores também investigaram a correlação entre a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos e a média da saturação de oxigênio verificada por polissonografia. Foi encontrada correlação positiva entre as medidas ($r=0,30$; $P=0,04$), explicada pela equação $y=35,64+5,53x$, onde 'y' representa a distância percorrida e 'x' a saturação média de oxigênio (gráfico 11). Após, as diversas análises a conclusão do estudo foi que apneia do sono grave pode causar alteração na capacidade funcional.

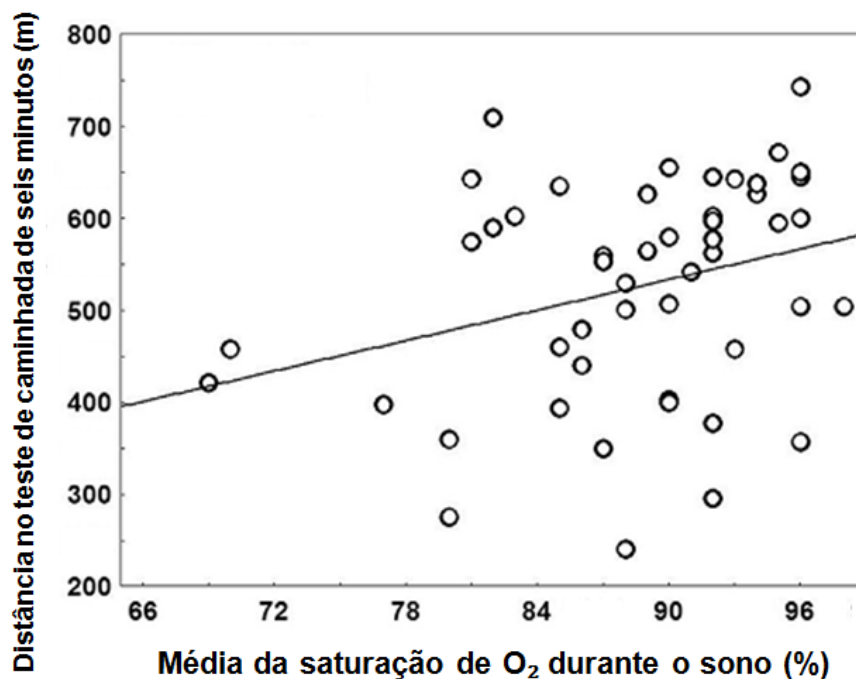


Gráfico 11. Correlação entre a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos, em metros, e média da saturação de oxigênio durante o sono, em por cento. Adaptado de Ben Saad e colaboradores¹⁶⁹.

Verwimp, Ameye e Bruyneel¹⁷¹ avaliaram a correlação entre parâmetros de sono, atividade física e qualidade de vida em 75 sujeitos com $\text{IAH} > 20$ e sonolência,

com idade de 51 ± 10 anos, IMC 36 ± 7 kg/m² e 53% homens. As avaliações foram realizadas por actigrafia, polissonografia e questionário. O nível de atividade física foi presumido pelo número de passos ao dia.

Qualidade de vida foi avaliada pelo questionário *Nottingham Health Profile*^{172,173}. Esse instrumento contém seis dimensões de percepção de saúde. Cada item é graduado de zero, percepção de saúde excelente, a 100, percepção de saúde muito má. A qualidade de vida estava afetada em todas as dimensões, com mediana de 25 no score para mobilidade, 20 isolamento social, 24 dor, 32 reação a emoção, 66 energia e 51 sono. Estes dados são piores que os de estudos prévios¹⁷⁴ obtidos numa amostra de adultos da população geral no qual os autores encontraram 16 ± 14 mobilidade, 15 ± 18 isolamento social, 17 ± 15 dor, 12 ± 16 reação a emoção, 28 ± 28 energia e 18 ± 19 sono.

A atividade física foi associada à gravidade da apneia, com índice de correlação de -0,32 e P=0,006. Durante o sono REM, associação se manteve significativa controlando para idade e IMC (ver gráfico 12). Contudo, não houve associação entre atividade física e sonolência.

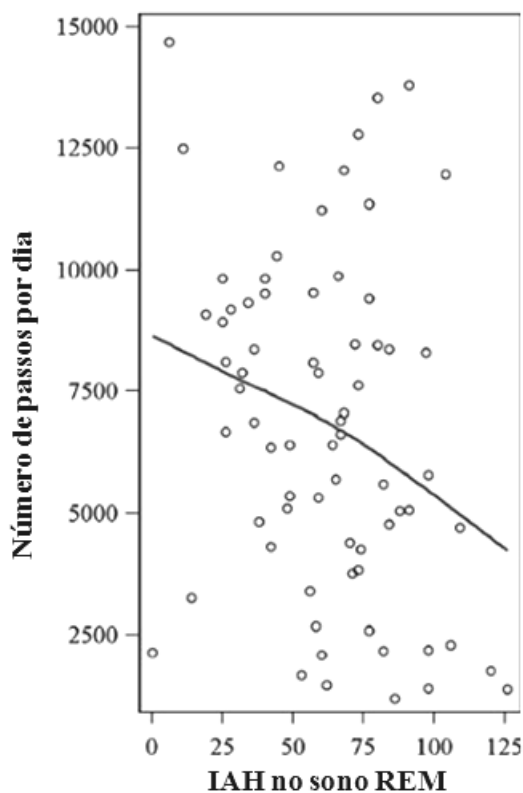


Gráfico 12. Associação entre número de passos por dia e apneia obstrutiva do sono, no sono REM. IAH: índice de apneia-hipopneia. Adaptado de Verwimp, Ameye e Bruyneel¹⁷¹.

Além do impacto da apneia do sono na capacidade funcional e qualidade de vida, pesquisadores têm avaliado o impacto da apneia do sono em outras valências da aptidão física, como o equilíbrio^{175,176}. Kayabasi e colaboradores¹⁷⁶ realizaram estudo transversal para avaliar as funções vestibulares em indivíduos com apneia obstrutiva do sono. Cinquenta pacientes foram incluídos e divididos em dois grupos, de acordo com a gravidade da apneia do sono, ou leve ou moderada a grave. A média de idade da amostra total foi 45±11 anos, IMC foi em média 31±6 kg/m² e 68% eram homens. A avaliação do sistema vestibular foi realizada subjetivamente pelo *Dizziness Handicap Inventory* e objetivamente por videonistagmografia. A avaliação do sono foi realizada por polissonografia de noite inteira.

Os achados do estudo revelaram resposta vestibular anormal em pacientes com apneia moderada a severa. Esses resultados demonstram que a hipóxia crônica em pacientes com distúrbio do sono grave afeta negativamente as funções vestibulares e conseqüentemente a qualidade de vida.

MORTALIDADE

Diante de inúmeras comorbidades cardiovasculares, metabólicas, neurocognitivas, comportamentais e ocupacionais causadas pela apneia do sono, pesquisadores têm estudado a associação entre apneia do sono e morbi-mortalidade. Recentemente, uma revisão sistemática com meta-análise⁷ foi desenvolvida para investigar se apneia do sono aumenta o risco de morbidade e mortalidade, relacionadas principalmente a causas cardiovasculares.

O estudo seguiu as recomendações para revisões sistemáticas e meta-análises da *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*¹⁷⁷. A busca na literatura foi realizada nos bases de dados PUBMED, EMBASE e SCIELO e incluiu somente artigos publicados a partir de 2002. A pesquisa incluiu estudos que compararam o número de mortes em indivíduos com apneia do sono não tratada e sem diagnóstico de apneia. A metanálise se baseou em 14 estudos, totalizando 13394

participantes. A amostra total tinha idade média de 63±8 anos, 60% eram homens, IMC de 28±4 kg/m² e IAH de 17±6 eventos/hora.

A presença de apneia do sono aumentou o risco para morte por todas as causas em 61% (gráfico 13), para óbitos por causa cardiovascular em 152% e de para morte por causas não cardiovasculares, em 68%. Quanto a eventos cardiovasculares não fatais, pacientes com apneia tiveram 2,46 vezes mais risco do que indivíduos sem apneia. Outro dado impactante encontrado nesse estudo foi relacionado ao tempo de internação, pacientes com apneia ficaram em média 18 dias a mais internados do que pacientes sem apneia do sono. Em suma, a presença de apneia do sono não tratada aumentou significativamente o risco de morte, o risco de eventos cardiovasculares e a duração média de internações.

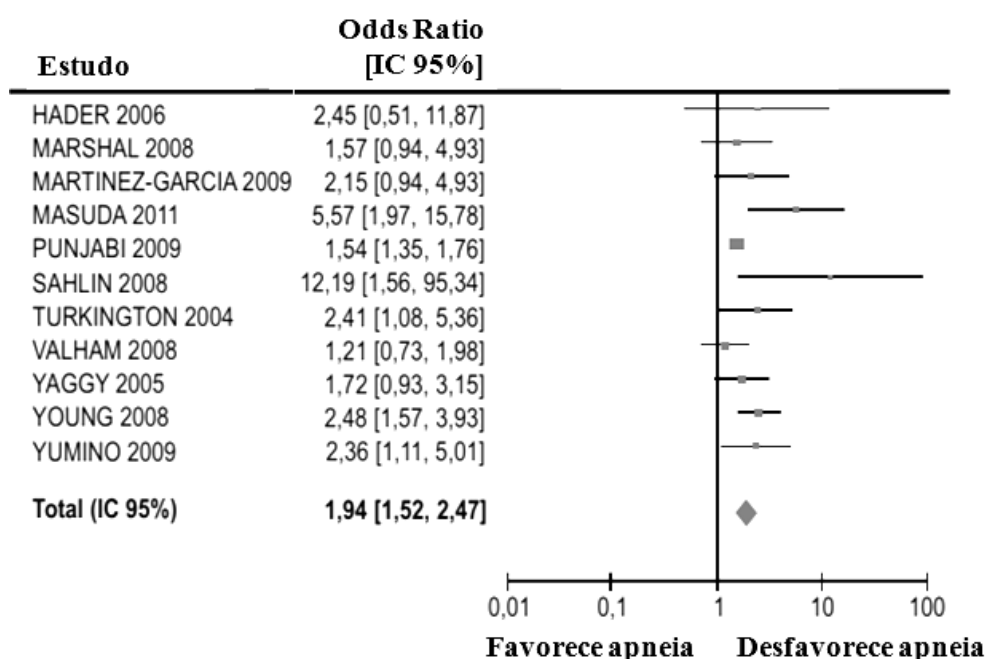


Gráfico 13. Meta-análise do desfecho de morte por todas as causas, baseada nos estudos de Hader¹⁷⁸, Marshal¹⁷⁹, Martínez-García¹⁸⁰, Masuda¹⁸¹, Punjabi¹³⁷, Sahlin¹⁸², Turkington¹⁸³, Valham¹⁸⁴, Yaggy¹⁸⁵, Young¹³⁸ e Yumino¹⁸⁶. Adaptado de Fonseca e colaboradores⁷.

O estudo sobre mortalidade realizado pela Terry Young e colaboradores¹³⁸³⁰ foi incluído nessa metanálise. Um seguimento de 18 anos foi conduzido baseado na *Wisconsin Sleep Cohort*, 1522 sujeitos realizaram polissonografia no início do estudo e seguiram em acompanhamento pelos anos seguintes. Regressão de Cox foi utilizada

para estimar mortalidade cardiovascular e por todas as causas, ajustada para idade, sexo, IMC e outros confundidores, associada a diferentes gravidades de apneia.

O risco de morte por todas as causas nos casos mais graves de apneia vs. sem apneia foi de 3 (IC 95%: 1,4-6,3), gráfico 14A. Após excluir 126 pacientes que faziam uso de CPAP, o risco foi de 3,8 (IC 95%: 1,6-9,0), gráfico 14B.

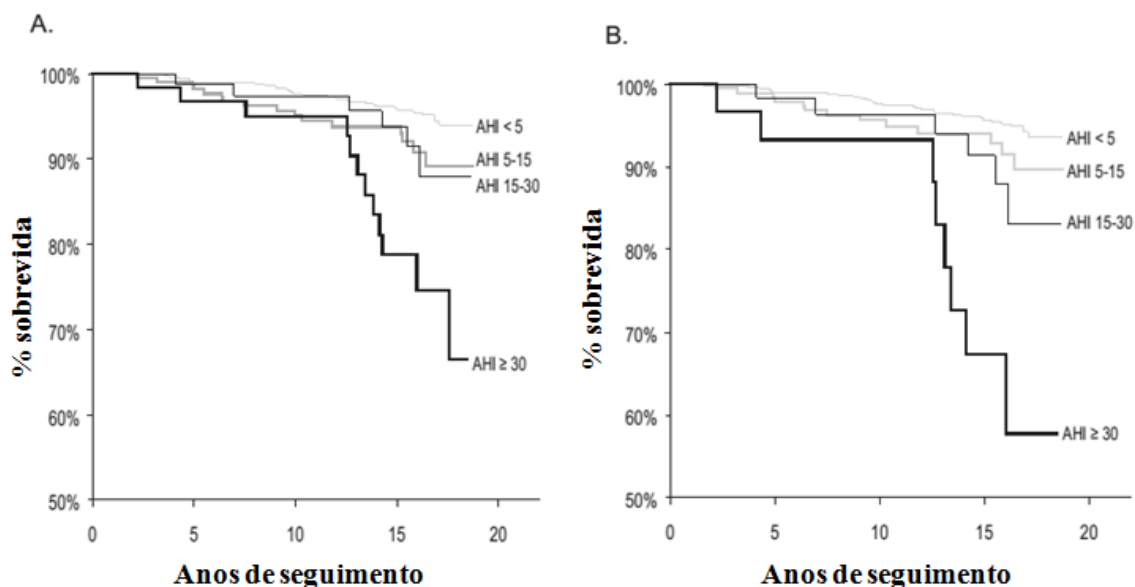


Gráfico 14. Probabilidade de sobrevida estimada por Kaplan-Meier, de acordo com a gravidade da apneia obstrutiva do sono, nenhum (AHI<5 eventos/hora), leve (5<AHI<15 eventos/hora), moderada (15<AHI<30 eventos/hora) e grave (AHI>30 eventos/hora). A. Amostra total (n=1522), B. Amostra excluindo 126 pacientes tratados com CPAP (n=1396). Adaptado de Young e colaboradores¹³⁸³⁰.

TRATAMENTO

A apneia do sono preocupa por si só e pelas inúmeras consequências que desencadeia. Diante disso, tratar apneia do sono é imprescindível. O CPAP é o tratamento mais eficaz, entretanto na maioria das vezes não tem boa adesão. Outras formas de tratamento eficientes são propostas, como aparelho intra-oral e exercício físico.

CPAP

O uso de pressão aérea positiva contínua (*continuous positive airway pressure* – CPAP) é o padrão ouro para tratar apneia do sono^{187,188}. O aparelho de CPAP gera pressão através de um rotor e transmite a pressão por uma interface, geralmente máscara nasal. A pressão positiva mantém as vias aéreas abertas durante o sono, auxiliando na ventilação¹⁸⁹.

Martínez-García¹⁹⁰ e colaboradores realizaram recentemente um ensaio clínico randomizado multicêntrico, em 12 centros da Espanha, para avaliar o efeito do CPAP sobre apneia grave, qualidade de vida e dimensões neurocognitivas em idosos. A amostra foi composta por 224 sujeitos com idade maior ou igual a 70 anos, randomizados para os grupos CPAP e controle, a média de idade foi de 75±4 anos, 68% eram homens, a média de índice de massa corporal foi de 33±6 kg/m², a média do IAH basal foi de 50±15 eventos/hora e 40% referiram sonolência pelos critérios de Epworth.

Quanto ao uso do CPAP, os pacientes utilizaram em média 5±2,5 horas por noite, 70% usarem pelo menos quatro horas por noite, o que representa boa adesão, e a média de pressão utilizada foi de 9±2 cmH₂O. O IAH reduziu de 50±15 para 4±7 eventos/hora. O tratamento com CPAP também resultou em melhora na qualidade de vida, sintomas relacionados ao sono, ansiedade e depressão e aspectos referentes à neurocognição em idosos com apneia grave.

O CPAP quando utilizado de maneira adequada é também eficiente na redução da mortalidade^{191,192}. Além disso, em meta-análise¹⁹³, de 28 ensaios clínicos randomizados e 1948 pacientes, foi observado que o CPAP diminui a pressão arterial. Foi investigado o efeito CPAP para apneia do sono na pressão arterial sistólica e diastólica. A diferença média da pressão arterial sistólica diurna foi de -2,58 mmHg (com intervalo de confiança de 95%: -3.57 a -1.59 mmHg) e pressão arterial diastólica diurna -2.01 mmHg (com intervalo de confiança de 95%: -2.84 a -1.18 mmHg), ambos a favor do tratamento com pressão positiva comparado com os controles (CPAP placebo, pílula placebo e sem tratamento), com similar resultados vistos nos níveis pressóricos noturnos.

APARELHO INTRA-ORAL

A utilização do aparelho intra-oral (AIO) de avanço mandibular é reconhecida pela *American Academy of Sleep Medicine* como alternativa de tratamento para apneia do sono desde 1995^{194,195}. Estes aparelhos são presos aos dentes para avançar a mandíbula. Impedem que a língua se desloque dorsalmente, evitando o colapso dos tecidos moles da orofaringe durante o sono e aumentando o espaço aéreo^{196,197,198}.

Iftikhar e et. al. publicaram no *Journal of Clinical Sleep Medicine*¹⁹⁹ a meta-análise sobre os efeitos do uso do AIO na pressão arterial. Um total de sete estudos envolvendo 399 participantes foram analisados. Os resultados mostraram redução média do IAH em 12 eventos/ hora após o tratamento com o AIO. A pressão arterial sistólica reduziu -2,7 mmHg (IC 95%: -0,8 a -4,6; P=0,04), a diastólica -2,7 mmHg (IC 95%: -0,9 a -4,6; P=0,004) e a pressão arterial média reduziu -2,40 mmHg (IC 95%: -4,01 a -0,80; P=0,003).

White e colaboradores²⁰⁰ encontraram em um grupo de pacientes com hipertensão basal uma melhora na pressão arterial de 2,5 mmHg com o uso do CPAP e de 2,2 mmHg com o uso do AIO. Não houve superioridade de efeitos terapêuticos quando comparados os dois tratamentos.

EXERCÍCIO FÍSICO

Além do uso do CPAP e do AIO, exercício físico é recomendado para tratar distúrbios respiratórios do sono. Iftikhar et al.²⁰¹ analisaram cinco ensaios clínicos com seis cortes que tiveram exercício como intervenção e avaliaram o efeito sobre sono, medidas antropométricas e aptidão física. O total da amostra foram 126 indivíduos. A metanálise mostrou que treinamento aeróbico, resistido, respiratório e combinado reduz o IAH em seis eventos/hora, representando uma melhora de 32% (gráfico 15), independente de diminuição de peso (gráfico 16).

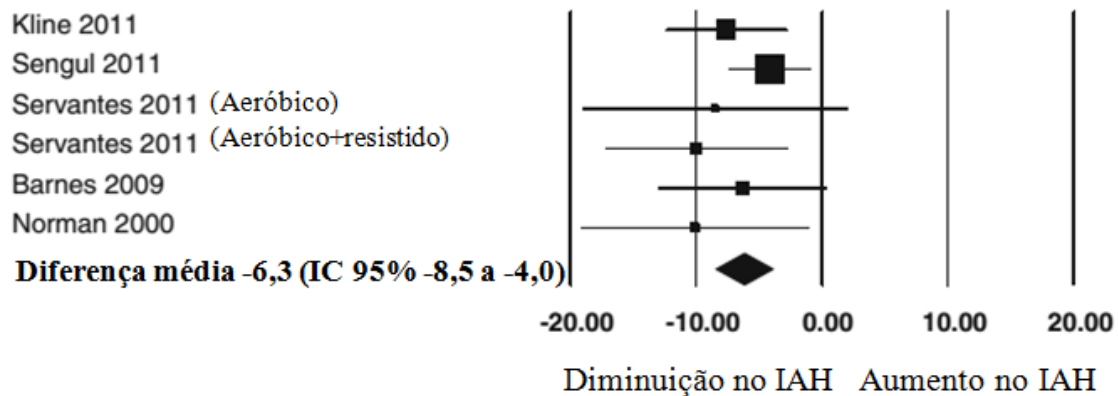


Gráfico 15. *Forest plot* da meta-análise para a mudança no IAH devido ao exercício. IAH: índice de apneia-hipopneia, IC: intervalo de confiança. Adaptado de Iftikhar et al.²⁰¹.

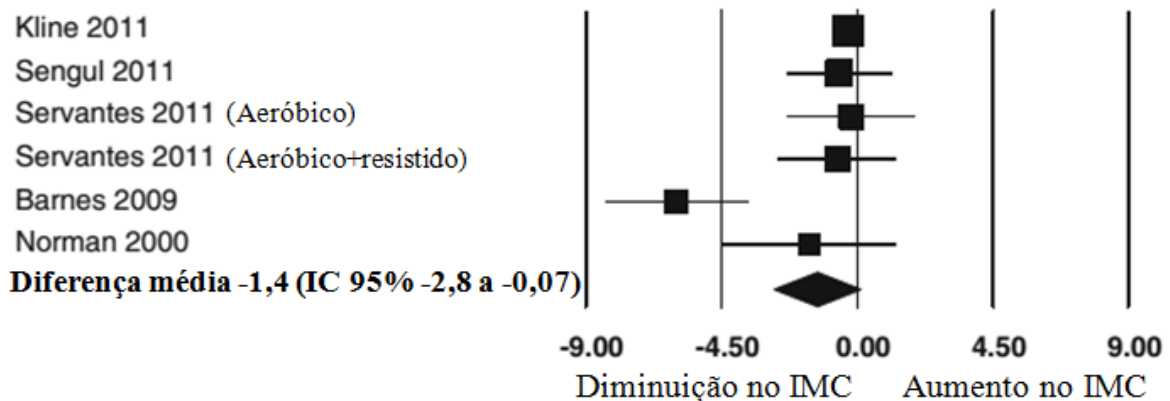


Gráfico 16. *Forest plot* da meta-análise para a mudança no IMC devido ao exercício. IMC: índice de massa corporal. CI: intervalo de confiança. Adaptado de Iftikhar et al.²⁰¹.

Peppard et al.²⁰² também estudaram a relação entre exercício e distúrbio respiratório do sono. Avaliaram 1104 sujeitos, de 30 a 60 anos, provenientes do *Wisconsin Sleep Cohort Study*. O IAH foi relacionado com número de horas de exercício por semana (gráfico 17). Estas associações foram independentes de IMC, medidas de dobras cutâneas, idade, sexo e outras covariáveis.

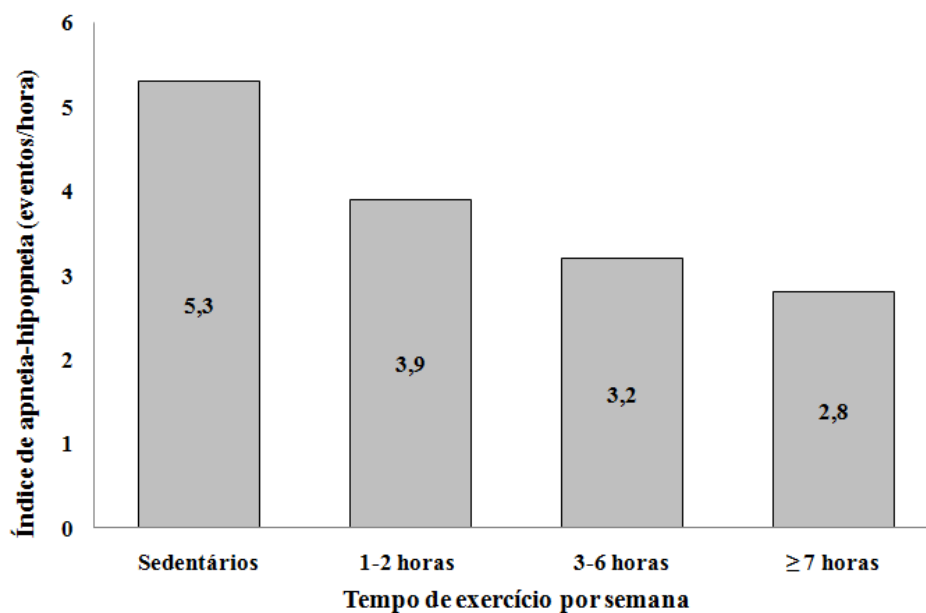


Gráfico 17. Índice de apneia-hipopneia, de acordo com o tempo de exercício semana. Baseado nos resultados de Peppard et al.²⁰².

Awad e colaboradores²⁰³ avaliaram uma coorte de 1488 sujeitos, em 1988 e 2000, para determinar se exercício físico afeta incidência e severidade de apneia do sono. Eles encontraram que exercício está associado com incidência reduzida de distúrbio respiratório do sono leve e moderado. Há diversos mecanismos pelos quais o exercício pode modular distúrbios respiratórios do sono, como mudança de peso, redistribuição de gordura, aumento do tônus muscular ou alteração da quimiossensibilidade.

CAPÍTULO 2.

APTIDÃO FÍSICA E ENVELHECIMENTO

APTIDÃO FÍSICA

Aptidão física é definida como “ter capacidade fisiológica para realizar atividades de vida diária, seguramente e independentemente, sem fadiga excessiva”. Rikli e Jones desenvolveram o *Senior Fitness Test* (STF) para avaliar aptidão física, baseados numa amostra de americanos, com idade de 60 a 94 anos. O STF é composto por uma bateria de testes já utilizados previamente, que incluem mensurações das valências força, capacidade aeróbica, flexibilidade, agilidade e equilíbrio^{204,205,206} (figura 8).



Figura 8. Esquema das valências que compõem aptidão física, equilíbrio, força, flexibilidade, agilidade e capacidade aeróbica. Baseado em Rikli e Jones²⁰⁴.

CAPACIDADE AERÓBICA

Capacidade aeróbica é a valência de maior interesse no estudo dos idosos.²⁰⁷ A capacidade aeróbica está diretamente relacionada com habilidade para caminhar.

Avaliações e intervenções incluindo caminhada mostram impacto positivo dela sobre a saúde. Williams avaliou em 40.795 americanos, participantes do *National Walkers' Health Study*, a associação entre distância percorrida, frequência e intensidade da caminhada com o uso de drogas para diabetes, hipertensão arterial e hipercolesterolemia. Todas as variáveis relacionadas à caminhada foram inversamente proporcionais com o tratamento medicamentoso para diabetes, hipertensão arterial e hipercolesterolemia²⁰⁸.

Manson²⁰⁹ e colaboradores avaliaram a relação entre exercício físico, caminhada e exercício vigoroso, e incidência de eventos cardiovasculares. Exercício vigoroso foi definido como aquele em "você se exercita e seu coração bate rápido", por exemplo atividades aeróbicas, dança, tênis e natação. A amostra foi composta por 73.743 mulheres pós-menopausa, de 50 a 79 anos e que participavam do *Women's Health Initiative Observational Study*. Caminhada e exercício vigoroso reduziram de forma similar os eventos cardiovasculares, esses resultados não variaram substancialmente de acordo com raça, idade e índice de massa corporal.

A relação entre a intensidade de caminhada e mortalidade também foi avaliada por Williams e Thompson no *National Walkers' Health Study*. Durante o seguimento de nove anos, de quase 39 mil sujeitos acompanhados, 1968 morreram. Os pesquisadores concluíram que a mortalidade diminui com maior intensidade de caminhada e aumenta nos indivíduos que caminham distâncias menores que 400 metros no teste de caminhada de seis minutos²¹⁰.

O teste de caminhada de seis minutos é amplamente usado para avaliar capacidade aeróbica. Enright et. al.²¹¹ utilizaram o teste de caminhada de seis minutos para avaliar o estado funcional de 2.281 sujeitos com idade igual ou maior a 68 anos da coorte do *Cardiovascular Health Study*. A distância média percorrida foi 344±88m. Menor distância no teste de caminhada esteve associada a fatores como impacto nas atividades de vida diária, pior estado de saúde auto-relatado, menos anos de educação, história de doença arterial coronária, ataques isquêmicos transitórios, acidente vascular cerebral e diabetes. Os pesquisadores concluíram que o teste é uma maneira rápida e segura de avaliar a capacidade funcional, que pode ser usado para avaliar clinicamente o impacto de múltiplas comorbidades. Os pesquisadores também afirmaram que os valores devem ser ajustados de acordo com idade, sexo, peso e altura.

AGILIDADE

O *Timed Up & Go test* é uma avaliação básica da mobilidade funcional. O teste é recomendado pela *American Geriatric Society and British Geriatric Society* e *National Institute of Clinical Evidence* como rotina clínica para avaliar marcha e equilíbrio na prevenção de quedas^{212,213}.

O teste mensura o tempo necessário para se levantar de uma cadeira, caminhar três metros, fazer a volta e retornar a posição sentada. Menor tempo de execução indica melhor desempenho funcional e tempo maior ou igual a 13,5s indica alto risco de quedas²¹⁴.

Beauchet e colaboradores avaliaram 162 sujeitos, 38 adultos jovens saudáveis, com média de idade de 26 ± 2 anos, vs. 124 idosos, com média de idade de 85 ± 6 anos, pelo *Timed Up & Go test*. Os achados mostram que pessoas mais velhas realizaram o teste mais lentamente que pessoas mais jovens ($27\pm 17s$ vs. $7\pm 1s$)²¹⁵.

FLEXIBILIDADE

A flexibilidade é definida como capacidade de uma articulação se mover em uma amplitude ótima de movimento²¹⁶. Melhor flexibilidade está associada à prevenção de alterações posturais, dores lombares e lesões ósteo-mio-articulares²¹⁷. Níveis baixos de flexibilidade da região lombar da coluna vertebral, do quadril e dos músculos ísquio-tibiais alterações posturais e dores²¹⁸.

O teste de sentar e alcançar²¹⁹ é usado para a medida de flexibilidade da região inferior das costas, do quadril e dos músculos ísquio-tibiais. O paciente deve sentar no chão com os membros inferiores completamente estendidos e plantas dos pés apoiadas na caixa utilizada para o teste, chamada de Banco de Wells. O indivíduo deve inclinar-se e projetar-se lentamente para a frente, sem fletir os joelhos, tanto quanto possível, deslizando as mãos ao longo da fita métrica fixa no banco. Quanto maior for o alcance, maior é o desempenho no teste.

EQUILÍBRIO

Equilíbrio também é uma importante valência de aptidão física, principalmente por estar associado com risco de quedas^{220,221,222}. A escala de Berg²²³ é amplamente usada para avaliar equilíbrio. O instrumento é composto por 14 itens comuns da vida

diária, como pegar um objeto no chão e permanecer em ortostase sobre um pé só durante 10 segundos. Cada item tem uma escala ordinal de cinco alternativas, variando de zero a quatro pontos. Zero é concedido se o participante é incapaz de executar a tarefa e quatro se o participante é capaz de realizar completamente a tarefa como foi solicitada. A pontuação máxima que pode ser conseguida é de 56 pontos.

O treinamento de equilíbrio tem sido proposto para a prevenção de quedas principalmente na população idosa. Uma meta-análise²²⁴ mostrou uma redução de 17% nas quedas com programas que aumentaram o nível de equilíbrio.

FORÇA MUSCULAR

A força muscular é avaliada frequentemente na população idosa e encontrada diminuída devido principalmente à sarcopenia. Avaliações de força muscular têm sido associadas à funcionalidade. Guralnik e colaboradores²²⁵ avaliaram 1122 sujeitos com 71 anos ou mais e encontraram que piores escores de força estão relacionados à dificuldade de realização de atividades de vida diária e mobilidade.

Testes específicos são utilizados para avaliar a força muscular em diferentes grupos musculares. O dinamômetro de prensão²²⁶ tem sido utilizado para determinar a força voluntária máxima de membro superior. O “*sit-to-stand test*”^{227,228} é um maneira de avaliar a força muscular de membros inferiores. A proposta do teste é realizar cinco movimentos completos de sentar e levantar em uma cadeira, sem auxílio dos braços, o mais rápido possível^{229,230}.

ENVELHECIMENTO

A proporção de pessoas acima dos 60 anos cresce mais rápido que outros grupos etários, como resultado de maior expectativa de vida e menor taxa de fertilidade. O envelhecimento populacional exige mudanças para maximizar a saúde, capacidade funcional, participação social e segurança dos indivíduos com idade avançada²³¹.

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a percentagem de pessoas acima de 60 anos no Brasil é de 11%. A expectativa de vida ao nascer para os homens é de 72 anos e para as mulheres é de 79 anos. Entretanto, a expectativa de vida saudável para

ambos os sexos é nove anos menor do que a expectativa de vida ao nascer (figura 9), indicando possível perda de funcionalidade e morbidade nos últimos anos de vida¹.

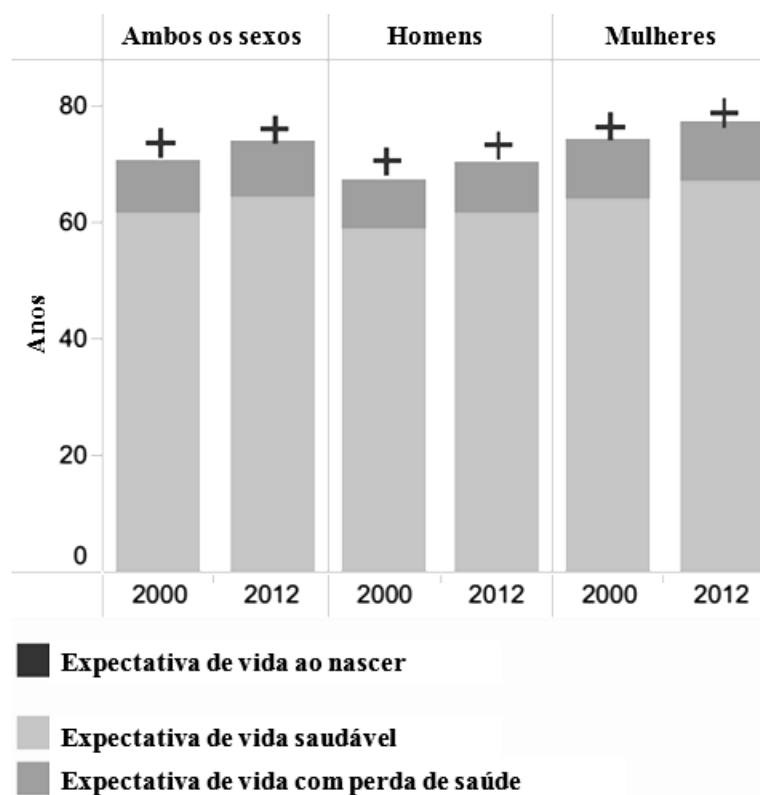


Figura 9. Dados da Organização Mundial da Saúde da expectativa de vida ao nascer e de vida saudável para a população brasileira.

Infelizmente, a adição de anos de vida não garante que esses anos serão bem vividos²³². Evidências sugerem que aumento do tempo de vida é associado com decréscimo na funcionalidade e aumento na incapacidade. É bem estabelecido que declínio na função física e o risco de incapacidade são inevitáveis no processo de envelhecimento²³³.

Em 2008, 64% dos americanos com mais de 65 anos relataram limitação em pelo menos um domínio da função física, caminhar, subir escada, ficar em pé, sentar, inclinar, alcançar, agarrar, transportar e/ ou empurrar. Mais de um terço deles reportaram limitações nas atividades de vida diária básicas, como tomar banho e se vestir²³⁴. Essas dificuldades são importantes fatores de risco para subsequente incapacidade, institucionalização, dependência e comprometimento da qualidade de vida²³⁵.

Uma das mudanças mais marcantes do envelhecimento é o declínio muscular esquelético²³⁶. O termo “sarcopenia” é utilizado para descrever a perda, contínua e progressiva, relacionada à idade da massa muscular esquelética, da força muscular e da capacidade funcional²³⁷. A sarcopenia também é associada à diminuição da resistência e da velocidade da marcha²³⁸.

Em situação de homeostasia, o hormônio do crescimento e a testosterona levam a retenção do nitrogênio e síntese protéica, promovendo o anabolismo muscular^{239,240}. Assim, a redução desses hormônios devido ao avanço da idade pode contribuir para a deteriorização da massa muscular e da função física e o desenvolvimento da sarcopenia^{241,242,243,244}.

A sarcopenia é causa comum de redução de autonomia em idosos^{245,246}. A sarcopenia idade-relacionada está associada com aumento de mortalidade^{247,248} e doenças cardiovasculares^{249,250}, acarretando em maiores custos com saúde²⁵¹.

Com a projeção de envelhecimento populacional, é necessário que essa parcela da população permaneça saudável e independente. A manutenção da aptidão física é um fator chave na preservação da independência funcional e realização de atividades de vida diária^{252,253,254}.

Inatividade física e sedentarismo exacerbam alterações estruturais e fisiológicas em decorrência do envelhecimento²⁵⁵. Paterson e Warburton²⁵⁴ revisaram sistematicamente a associação entre nível de atividade física e limitações funcionais em pessoas entre 65 e 85 anos. Encontraram que maior nível de atividade física está associado com maior funcionalidade nessa população (gráfico 18).

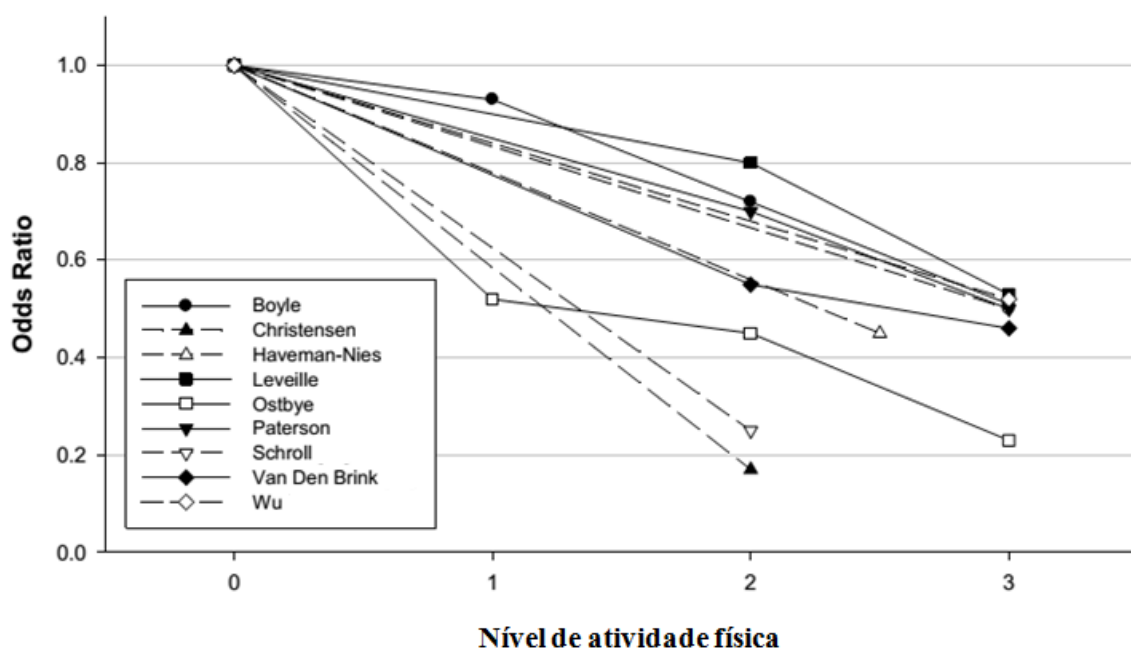


Gráfico 18. Estudos coortes prospectivos, Boyle²⁵⁶, Christensen²⁵⁷, Haveman-Nies²⁵⁸, Leveille²⁵⁹, Ostbye²⁶⁰, Paterson²⁶¹, Schroll²⁶², Van Den Brink²⁶³ e Wu²⁶⁴, do risco para limitações funcionais ou incapacidade em atividades de vida diária em relação ao nível de atividade física. As linhas pontilhadas indicam dados de estudos, onde apenas dois grupos de atividade foram categorizados, enquanto linhas contínuas indicam dados de estudos, em que foram formados mais do que dois grupos de atividade. Adaptado de Paterson e Warburton²⁵⁴.

A queda é um dos maiores fatores de risco morbidade e mortalidade nos idosos²⁶⁵. É estimado que as quedas ocorram em pelo menos um terço das pessoas acima de 65 anos²⁶⁶. As quedas estão diretamente relacionadas com a falta de força e equilíbrio^{267,268}. Apneia do sono também está associada com o risco de quedas independentemente de fatores de confusão^{269,270,271}.

Keysor e colaboradores^{272,273} revisaram o efeito exercício físico sobre as limitações funcionais em idosos. O exercício físico tem um efeito protetor nas limitações funcionais decorrentes do envelhecimento por efeito direto do treinamento ou indireto devido à melhora na força, capacidade aeróbica, flexibilidade, equilíbrio e deambulação. Exercício físico também é capaz de reduzir o risco de fragilidade, atenuar a sarcopenia e a funcionalidade nos idosos²⁷⁴.

Mudanças relacionadas à idade ocorrem no ciclo sono/ vigília em consequência de alterações no ritmo circadiano, processos homeostáticos e comorbidades²⁷⁵. Em contrapartida, distúrbios respiratórios do sono podem levar ao aumento da morbidade e mortalidade nessa população^{276,277,278,279}. Assim, uma relação de causalidade²⁸⁰ entre doenças crônicas e distúrbios respiratórios do sono pode ser estabelecida e progredir na forma de um ciclo vicioso, em que ambos elementos contribuem mutuamente para ambas as condições. A sarcopenia pode ser estar envolvida nesse processo como consequência de desequilíbrio hormonal e de sono inadequado²⁸¹.

A incapacidade física é associada com maiores taxas de mortalidade. De Buysse et al.²⁸² realizaram mensurações de função física em 352 homens, de 71 a 86 anos, e em todas elas encontraram associação com mortalidade (gráfico 19). O *Timed Up and Go Test* foi o melhor preditor para mortalidade por todas as causas (*odds ratio* 1.58, IC 95% 1.40-1.79, P<0,001).

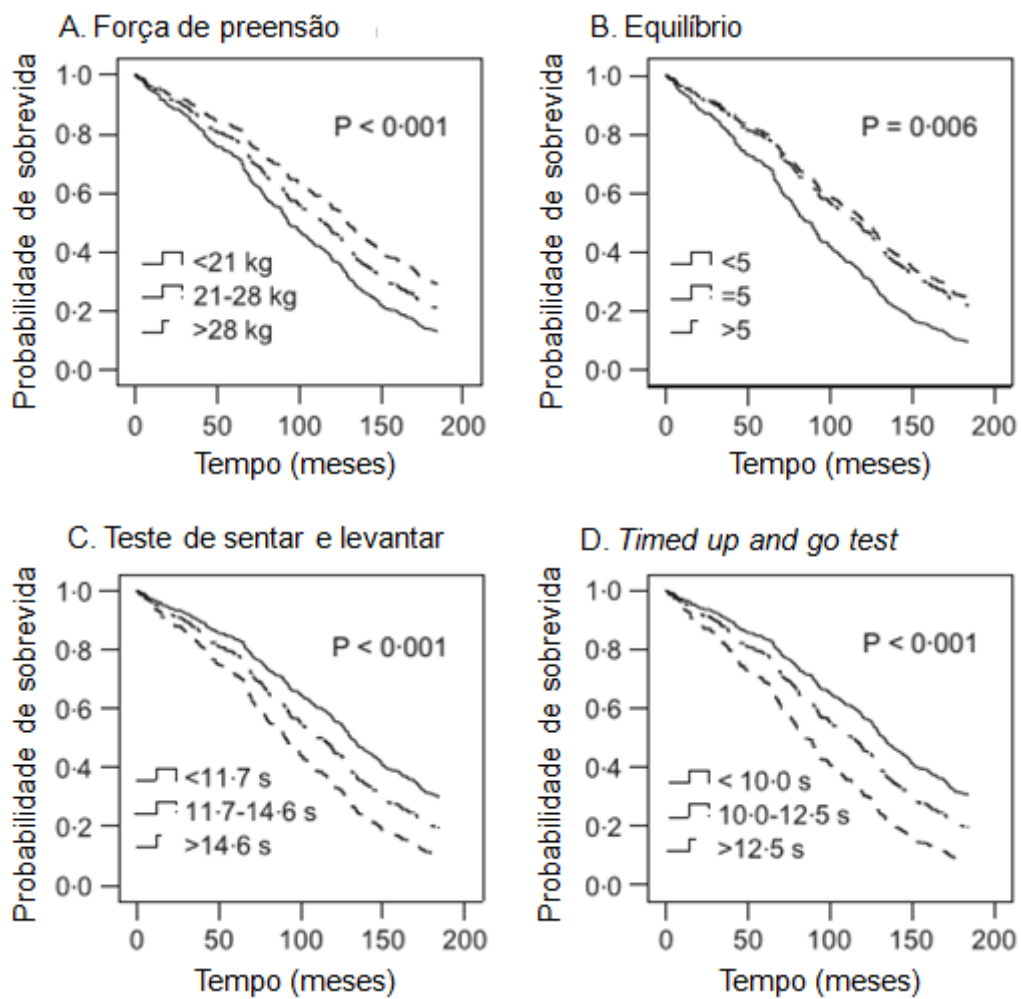


Gráfico 19. Curva de sobrevivida ajustada de acordo com as avaliações de aptidão física, A. Força de prensão, B. Equilíbrio, C. Teste de sentar e levantar, relacionado a força de membros inferiores, D. *Timed up and go test*. P valor indica diferença significativa na probabilidade de sobrevivida entre os sujeitos com pior e melhor funcionalidade. Adaptado de Buyser et al.²⁸².

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization - Countries – Brazil. <http://www.who.int/countries/bra/en/>. Acessado em 03 de novembro de 2015.
2. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010;11(5):441-6.
3. Wang X, Ouyang Y, Wang Z, Zhao G, Liu L, Bi Y. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol.* 2013;169(3):207-14
4. Xie W, Zheng F, Song X. Obstructive sleep apnea and serious adverse outcomes in patients with cardiovascular or cerebrovascular disease: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2014; 93(29):e336.
5. Palamaner Subash Shantha G, Kumar AA, Cheskin LJ, Pancholy SB. Association between sleep-disordered breathing, obstructive sleep apnea, and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2015;16(10):1289-94
6. Mansukhani MP, Allison TG, Lopez-Jimenez F, Somers VK, Caples SM. Functional aerobic capacity in patients with sleep-disordered breathing. *Am J Cardiol.* 2013; 111(11):1650-4.
7. Fonseca MI, Pereira T, Caseiro P. Death and disability in patients with sleep apnea - a meta-analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2015; 104(1):58-66.
8. Rizzi CF, Cintra F, Mello-Fujita L, Rios LF, Mendonca ET, Feres MC, Tufik S, Poyares D. Does obstructive sleep apnea impair the cardiopulmonary response to exercise? *Sleep.* 2013; 36(4):547-53.

9. Innocenti Bruni G, Gigliotti F, Scano G. Obstructive sleep apnea (OSA) does not affect ventilatory and perceptual responses to exercise in morbidly obese subjects. *Respir Physiol Neurobiol.* 2012. 30; 183(3):193-200.
10. Rizzi CF, Cintra F, Risso T, Pulz C, Tufik S, de Paola A, Poyares D. Exercise capacity and obstructive sleep apnea in lean subjects. *Chest.* 2010; 137(1):109-14.
11. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of Sleep Apnea. *Physiol Rev.* 2010. 90: 47–112.
12. Qaseem A, Dallas P, Owens DK, Starkey M, Holty JE, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2014. 161(3):210-20.
13. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM; American Academy of Sleep Medicine. 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
14. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T; American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Stroke Council; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American College of Cardiology Foundation. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/american College Of Cardiology

Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008;118(10):1080-111. Erratum in: *Circulation*. 2009;119(12):e380.

15. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL Jr., Quan SF; for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. 1st ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
16. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J Jr, Friedman L, Hirshkowitz M, Kapen S, Kramer M, Lee-Chiong T, Loubé DL, Owens J, Pancer JP, Wise M. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*. 2005; 28(4):499-521.
17. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, Hudgel D, Sateia M, Schwab R; Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2007; 3(7):737-47.
18. Norman MB, Middleton S, Erskine O, Middleton PG, Wheatley JR, Sullivan CE. Validation of the Sonomat: a contactless monitoring system used for the diagnosis of sleep disordered breathing. *Sleep*. 2014; 37(9):1477-87.

19. Park do Y, Kim HJ, Kim CH, Kim YS, Choi JH, Hong SY, Jung JJ, Lee KI, Lee HS. Reliability and validity testing of automated scoring in obstructive sleep apnea diagnosis with the Embletta X100. *Laryngoscope*. 2015; 125(2):493-7.
20. Cairns A, Wickwire E, Schaefer E, Nyanjom D. A pilot validation study for the NOX T3(TM) portable monitor for the detection of OSA. *Sleep Breath*. 2014; 18(3):609-14.
21. Driver HS, Pereira EJ, Bjerring K, Toop F, Stewart SC, Munt PW, Fitzpatrick MF. Validation of the MediByte® type 3 portable monitor compared with polysomnography for screening of obstructive sleep apnea. *Can Respir J*. 2011; 18(3):137-43.
22. Ng SS, Chan TO, To KW, Ngai J, Tung A, Ko FW, Hui DS. Validation of Embletta portable diagnostic system for identifying patients with suspected obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS). *Respirology*. 2010; 15(2):336-42.
23. Santos-Silva R, Sartori DE, Truksinas V, Truksinas E, Alonso FF, Tufik S, Bittencourt LR. Validation of a portable monitoring system for the diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2009; 32(5):629-36.
24. Tonelli de Oliveira AC, Martinez D, Vasconcelos LF, Gonçalves SC, Lenz MC, Fuchs SC, Gus M, Abreu-Silva EO, Moreira LB, Fuchs FD. Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest*. 2009. 135(2):330-6.
25. Collop NA, Tracy SL, Kapur V, Mehra R, Kuhlmann D, Fleishman SA, Ojile JM. Obstructive sleep apnea devices for out-of-center (OOC) testing: technology evaluation. *J Clin Sleep Med*. 2011;7(5):531-48.

26. Balk EM, Moorthy D, Obadan NO, Patel K, Ip S, Chung M, et al. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults. Comparative effectiveness review no. 32. AHRQ publication no. 11-EHC052-EF. (Prepared by Tufts Evidence-based Practice Center under contract 290-2007-100551.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2011).
27. Drakatos P, Ghiassi R, Jarrold I, Harris J, Abidi A, Douiri A, Hart N, Kosky C, Williams AJ, Partridge MR, Steier J. The use of an online pictorial Epworth Sleepiness Scale in the assessment of age and gender specific differences in excessive daytime sleepiness. *J Thorac Dis.* 2015; 7(5):897-902.
28. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-5.
29. Bertolazi AN, Fagundes 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.
30. Ghiassi R, Murphy K, Cummin AR, et al. Developing a pictorial Epworth Sleepiness Scale. *Thorax* 2011;66:97-100.
31. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, et al. STOP Questionnaire. A tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2008; 108:812-21.
32. Chung F, Subramanyam R, Liao P, Sasaki E, Shapiro C, Sun Y. High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth.* 2012; 108(5):768-75.

33. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire To Identify patients at Risk for the Sleep Apnea Syndrome. *Ann Intern Med.* 1999;131:485-491.G
34. Geiger-Brown J, Rogers VE, Han K, Trinkoff A, Bausell RB, Scharf SM. Occupational screening for sleep disorders in 12-h shift nurses using the Berlin Questionnaire. *Sleep Breath.* 2013; 17(1): 381-8.
35. Martinez D, da Silva RP, Klein C, Fiori CZ, Massierer D, Cassol CM, Bos AJ, Gus M. High risk for sleep apnea in the Berlin questionnaire and coronary artery disease. *Sleep Breath.* 2012;16(1):89-94.
36. Barthelemy JC, Pichot V, Dauphinot V, Celle S, Laurent B, Garcin A, et al. Autonomic nervous system activity and decline as prognostic indicators of cardiovascular and cerebrovascular events: the PROOF study. *Neuroepidemiology* 2007; 29:18–28.
37. Sforza E, Chouchou F, Pichot V, Herrmann F, Barthélémy JC, Roche F. Is the Berlin questionnaire a useful tool to diagnose obstructive sleep apnea in the elderly? *Sleep Med.* 2011;12(2):142-6.
38. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28(2):193-21.
39. Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Dartora EG, Miozzo IC, de Barba ME, Barreto SS. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med.* 2011;12(1):70-5.

40. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, Mooser V, Preisig M, Malhotra A, Waeber G, Vollenweider P, Tafti M, Haba-Rubio J. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(4):310-8.
41. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleepdisordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328(17):1230–1235.
42. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177(9):1006-14.
43. Yaggi HK, Strohl KP. Adult obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: definitions, risk factors, and pathogenesis. *Clin Chest Med.* 2010; 31(2):179-86.
44. Shahar E, Redline S, Young T, et al. Hormone replacement therapy and sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1186-92.
45. Wesström J, Ulfberg J, Nilsson S. Sleep apnea and hormone replacement therapy: a pilot study and a literature review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:54-7.
46. Mohsenin V. Gender differences in the expression of sleep-disordered breathing: role of upper airway dimensions. *Chest.* 2001;120(5):1442–7.
47. Schwab J. Sex differences and sleep apnoea. *Thorax.* 1999;54(4):284–5.
48. Popovic RM, White DP. Influence of gender onwaking genioglossal electromyogram and upper airway resistance. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(2):725–31.

49. Millman RP, Carlisle CC, McGarvey ST, et al. Body fat distribution and sleep apnea severity in women. *Chest*. 1995;107(2):362–6.
50. Rodriguez JC, Dzierzewski JM, Alessi CA. Sleep problems in the elderly. *Med Clin North Am*. 2015;99(2):431-9.
51. Malhotra A, Huang Y, Fogel R, et al. Aging influences on pharyngeal anatomy and physiology: the predisposition to pharyngeal collapse. *Am J Med*. 2006;119:72.e9-14.
52. Eikermann M, Jordan AS, Chamberlin NL, et al. The influence of aging on pharyngeal collapsibility during sleep. *Chest*. 2007; 131:1702–09.
53. Marcus CL. Obstructive sleep apnea syndrome: differences between children and adults. *Sleep*. 2000; 23 (suppl 4):S140–41.
54. Garvey JF, Pengo MF, Drakatos P, Kent BD. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2015;7(5):920-9.
55. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000;284:3015-21.
56. Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO, et al. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. *Arch Intern Med*. 1994;154:1705-11.
57. Lopez PP, Stefan B, Schulman CI, et al. Prevalence of sleep apnea in morbidly obese patients who presented for weight loss surgery evaluation: more evidence for routine screening for obstructive sleep apnea before weight loss surgery. *Am Surg*. 2008;74:834-8.

58. Kim AM, Keenan BT, Jackson N, Chan EL, Staley B, Poptani H, Torigian DA, Pack AI, Schwab RJ. Tongue fat and its relationship to obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2014;37(10):1639-48.
59. Stauffer JL, Buick MK, Bixler EO, Sharkey FE, Abt AB, Manders EK, Kales A, Cadieux RJ, Barry JD, Zwillich CW. Morphology of the uvula in obstructive sleep apnea. *Am Rev RespirDis*. 1989; 140: 724 –728.
60. Schwab RJ, Kim C, Bagchi S, Keenan BT, Comyn FL, Wang S, Tapia IE, Huang S, Traylor J, Torigian DA, Bradford RM, Marcus CL. Understanding the anatomic basis for obstructive sleep apnea syndrome in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(11):1295-309.
61. Wellman A, Jordan AS, Malhotra A, et al. Ventilatory control and airway anatomy in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170:1225–32.
62. Strohl K, Butler J, Malhotra A. Mechanical properties of the upper airway. *Compr Physiol*. 2012;2:1853–72.
63. Eckert DJ, Owens RL, Kehlmann GB, et al. Eszopiclone increases the respiratory arousal threshold and lowers the apnoea/hypopnoea index in obstructive sleep apnoea patients with a low arousal threshold. *Clin Sci (Lond)*. 2011; 120:505–14.
64. Chi L, Comyn FL, Mitra N, Reilly MP, Wan F, Maislin G, Chmiewski L, Thorne-FitzGerald MD, Victor UN, Pack AI, Schwab RJ. Identification of craniofacial risk factors for obstructive sleep apnoea using three-dimensional MRI. *Eur Respir J*. 2011;38(2):348-58.
65. Fogel RB, Malhotra A, White DP. Sleep. 2: pathophysiology of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*. 2004;59(2):159–63.

66. Lam B, Ip MS, Tench E, et al. Craniofacial profile in Asian and white subjects with obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2005;60(6):504–10.
67. Palmer LJ, Redline S. Genomic approaches to understanding obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol*. 2003;135(2–3):187–205.
68. Chi L, Comyn FL, Keenan BT, Cater J, Maislin G, Pack AI, Schwab RJ. Heritability of craniofacial structures in normal subjects and patients with sleep apnea. *Sleep*. 2014;37(10):1689-98.
69. Ancoli-Israel S, Klauber MR, Stepnowsky C, et al. Sleep-disordered breathing in African-American elderly. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152(6 Pt 1):1946–9
70. Pranathigeswaran S; Badr MS; Severson R; Rowley JA. The influence of race on the severity of sleep disordered breathing. *J Clin Sleep Med*. 2013; 9(4):303-9.
71. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, et al. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation*. 2010; 121:1598–605
72. Redolfi S, Arnulf I, Pottier M, et al. Attenuation of obstructive sleep apnea by compression stockings in subjects with venous insufficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184:1062–6.
73. Hanly P, Pierratos A. Improvement in sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *N Engl J Med*. 2001; 344:102–07.

74. Nadeem R, Singh M, Nida M, Waheed I, Khan A, Ahmed S, Naseem J, Champeau D. Effect of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome on lipid profile: a meta-regression analysis. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(5):475-89.
75. Barceló A, Piérola J, La Peña de M, et al. Free fatty acids and the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2011; 37:1418–23.
76. Bucks RS, Olaithe M, Eastwood P. Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: a meta-review. *Respirology*. 2013; 18(1):61-70.
77. Edwards KM, Kamat R, Tomfohr LM, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Obstructive sleep apnea and neurocognitive performance: the role of cortisol. *Sleep Med*. 2014;15(1):27-32.
78. Jackson ML, Howard ME, Barnes M. Cognition and daytime functioning in sleep-related breathing disorders. *Prog Brain Res*. 2011;190:53-68.
79. Gupta MA, Simpson FC. Obstructive sleep apnea and psychiatric disorders: a systematic review. *J Clin Sleep Med*. 2015; 11(2):165-75.
80. Ekici A, Ekici M, Oğuztürk O, Karaboğa I, Cimen D, Senturk E. Personality profiles in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2013;17(1):305-10.
81. Guglielmi O, Jurado-Gámez B, Gude F, Buela-Casal G. Job stress, burnout, and job satisfaction in sleep apnea patients. *Sleep Med*. 2014;15(9):1025-30.
82. Liu L, Kang R, Zhao S, Zhang T, Zhu W, Li E, Li F, Wan S, Zhao Z. Sexual Dysfunction in Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med*. 2015;12(10):1992-2003.

83. De Mello MT, Narciso FV, Tufik S, Paiva T, Spence DW, Bahammam AS, Verster JC, Pandi-Perumal SR. Sleep disorders as a cause of motor vehicle collisions. *Int J Prev Med.* 2013; 4(3):246-57.
84. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(6):573-81.
85. Sánchez-de-la-Torre M, Campos-Rodriguez F, Barbé F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Lancet Respir Med.* 2013;1(1):61-72.
86. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Catalán-Serra P, Soler-Cataluña JJ, Almeida-Gonzalez C, De la Cruz Morón I, et al. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(9): 909-16.
87. Xie W, Zheng F, Song X. Obstructive Sleep Apnea and Serious Adverse Outcomes in Patients with Cardiovascular or Cerebrovascular Disease: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(29):e336.
88. Marshall NS, Wong KK, Liu PY, Cullen SR, Knudman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep.* 2008;31(8):1079-85.
89. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-53.

90. Dean RT, Wilcox I. Possible atherogenic effects of hypoxia during obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993; 16:15–21.
91. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome—an oxidative stress disorder. *Sleep Med Ver* 2003; 7:35–51.
92. Simiakakis M, Kapsimalis F, Chaligiannis E, Loukides S, Sitaras N, Alchanatis M. Lack of effect of sleep apnea on oxidative stress in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) patients. *PLoS One* 2012; 7: e39172.
93. Eisele H, Markart P, Schulz R. Obstructive Sleep Apnea, Oxidative Stress, and Cardiovascular Disease: Evidence from Human Studies. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2015; 1-9.
94. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea: impact of continuous positive airway pressure therapy,” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000; 162(2): 566–570.
95. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002; 165(7): 934–939.
96. Imai S. Cyclic GMP as a second messenger in the cardiovascular system. *Japanese Heart Journal*; 1995. 36(2): 127–177.
97. Schulz R, Schmidt D, Blum A et al. Decreased plasma levels of nitric oxide derivatives in obstructive sleep apnoea: response to CPAP therapy. *Thorax*; 2000; 55(12):1046–1051.

98. Ip MSM, Lam B, Chan LY et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*; 2000; 162(6): 2166–2171.
99. Alonso-Fernández A, Garcia-Río A, Ariasetal MA. Effects of CPAP on oxidative stress and nitrate efficiency in sleep apnoea: a randomised trial. *Thorax*; 2009; 64(7): 581–586
100. Barcelo A, Miralles C, Barbé F, Vila M, Pons S, Agustí AGN. Abnormal lipid peroxidation in patients with sleep apnoea. *European Respiratory Journal*; 2000; 16(4):644–647.
101. Lavie L, Vishnevsky A, Lavie P, Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep*; 2004; 27(1):123–128.
102. Kim YS, Kwak JW, Lee KE. Can mitochondrial dysfunction be a predictive factor for oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea?. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2014; 21 (9): 1285–1288.
103. Christou K, Moulas AN, Pastaka C, Gourgoulisanis KI. Antioxidant capacity in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Medicine*. 2003; 4(3): 225–228.
104. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995; 96:1897–904.
105. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol*. 1989; 67:2101–06.

106. Somers VK, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic activation by hypoxia and hypercapnia. Implications for sleep apnea. *Clin Exp Hypertens A*. 1988;10(Suppl. 1):413-22.
107. Parati G, Di Rienzo M, Bonsignore MR, Insalaco G, Marrone O, Castiglioni P, et al. Autonomic cardiac regulation in obstructive sleep apnea syndrome: evidence from spontaneous baroreflex analysis during sleep. *J Hypertens*. 1997;15:1621-6.
108. Sforza E, Jouny C, Ibanez V. Cardiac activation during arousal in humans: further evidence for hierarchy in the arousal response. *Clin Neurophysiol*. 2000; 111:1611-9.
109. Cortelli P, Parchi P, Sforza E, Contin M, Pierangeli G, Barletta G, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in normotensive awake subjects with obstructive sleep apnoea syndrome. *Clin Auton Res*. 1994; 4:57-62.
110. Noda A, Yasuma F, Okada T, Yokota M. Circadian rhythm of autonomic activity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Cardiol*. 1998;21:271-6.
111. Hedner J, Ejnell H, Sellgren J, Hedner T, Wallin G. Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnoea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension? *J Hypertens Suppl*. 1988; 6:529-31.
112. Vanninen E, Tuunainen A, Kansanen M, Uusitupa M, Lugansimies E. Cardiac sympathovagal balance during sleep apnea episodes. *Clin Physiol* 1996;16: 209-16.
113. Cortelli P, Lombardi C, Montagna P, Parati G. Baroreflex modulation during sleep and in obstructive sleep apnea syndrome. *Auton Neurosci* 2012;169: 7-11.
114. Fletcher EC. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2003; 26:15-9.

115. Pepin JL, Borel AL, Tamisier R, Baguet JP, Levy P, Dauvilliers Y. Hypertension and sleep: overview of a tight relationship. *Sleep Med Ver.* 2014; 18:509-19.
116. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005; 352:1206-14.
117. Calandra-Buonaura G, Provini F, Guaraldi P, Plazzi G, Cortelli P. Cardiovascular autonomic dysfunctions and sleep disorders. *Sleep Med Rev.* 2015;26:43-56.
118. Yamauchi M, Tamaki S, Tomoda K, et al. Evidence for activation of nuclear factor kappaB in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2006; 10:189–93.
119. Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7:677–85.
120. Harsch IA, Konturek PC, Koebnick C, et al. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J* 2003; 22:251–57.
121. Rangemark C, Hedner JA, Carlson JT, Gleerup G, Winther K. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea patients. *Sleep* 1995; 18:188–94.
122. Larsson PT, Wallén NH, Hjemdahl P. Norepinephrine-induced human platelet activation in vivo is only partly counteracted by aspirin. *Circulation* 1994; 89:1951–57.
123. Phillips CL, McEwen BJ, Morel-Kopp M-C, et al. Effects of continuous positive airway pressure on coagulability in obstructive sleep apnoea: a randomised, placebo-controlled crossover study. *Thorax* 2012; 67:639–44.

124. Von Känel R, Loredó JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Association between sleep apnea severity and blood coagulability: treatment effects of nasal continuous positive airway pressure. *Sleep Breath* 2006; 10:139–46.
125. Robinson GV, Pepperell JCT, Segal HC, Davies RJO, Stradling JR. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: data from randomised controlled trials. *Thorax* 2004; 59:777–82.
126. Toukh M, Pereira EJ, Falcon BJ, et al. CPAP reduces hypercoagulability, as assessed by thromboelastography, in severe obstructive sleep apnoea. *Respir Physiol Neurobiol* 2012; 183:218–23.
127. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115–26.
128. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2008; 117:2270–78.
129. Bonsignore MR, Esquinas C, Barceló A, et al. Metabolic syndrome, insulin resistance and sleepiness in real-life obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2012; 39:1136–43.
130. Punjabi NM, Beamer BA. Alterations in glucose disposal in sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:235–40.
131. Sánchez-de-la-Torre M, Mediano O, Barceló A, et al. The influence of obesity and obstructive sleep apnea on metabolic hormones. *Sleep Breath* 2012; 16:649–56.
132. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology; American Heart Association

Stroke Council; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American College of Cardiology Foundation. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008;118(10):1080-111.

133. Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, de la Cruz-Moron I, et al. Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment. *Ann Intern Med* 2012;156:115–22.
134. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure. *Circulation* 2010;122:352–60
135. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, et al. Obstructive sleep apnea–hypopnea and incident stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:269–77.
136. Munoz R, Duran-Cantolla J, Martínez-Vila E, et al. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke* 2006;37:2317–21.
137. Punjabi N, Caffo B, Goodwin J, Gottlieb D, Newman A, O’Connor G, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med*. 2009;6(8):e1000132.
138. Young T, Finn L, Peppard P, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto F, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep*. 2008;31(8):1071-8.

139. Arzt M, Young T, Finn L, et al. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1447–51.
140. Konecny T, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension: an update. *Hypertension*. 2014;63(2):203-9.
141. Vongpatanasin W. Resistant hypertension: a review of diagnosis and management. *JAMA*. 2014;311(21):2216-24.
142. Coccagna G, Mantovani M, Brignani F, Parchi C, Lugaresi E. Continuous recording of the pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in syndromes of hypersomnia with periodic breathing. *Bull Physiopathol Respir (Nancy)* 1972; 8:1159-72.
143. Lugaresi E, Coccagna G, Farneti P, Mantovani M, Cirignotta F. Snoring. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1975;39:59-64.
144. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72.
145. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-84.
146. Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA* 2012; 307:2169-76

- 147.Kapa S, Kuniyoshi FHS, Somers VK. Sleep Apnea and Hypertension: Interactions and Implications for Management. *Hypertension*. 2008;51:605-8.
- 148.Dewan NA, Nieto FJ, Somers VK. Intermittent Hypoxemia and OSA: Implications for Comorbidities. *Chest*. 2015;147(1):266-74.
- 149.Floras JS. Hypertension and Sleep Apnea. *Can J Cardiol*. 2015;31(7):889-97.
- 150.Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, de Abreu-Silva EO, Bertoluci C, Dutra I, Branchi T, Moreira LB, Fuchs SC, de Oliveira AC, Fuchs FD. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest*. 2007;132(6):1858-62.
- 151.Iftikhar IH, Valentine CW, Bittencourt LR, Cohen DL, Fedson AC, Gíslason T, Penzel T, Phillips CL, Yu-sheng L, Pack AI, Magalang UJ. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2014;32(12):2341-50.
- 152.Iftikhar IH, Hays ER, Iverson MA, Magalang UJ, Maas AK. Effect of oral Appliances on Blood Pressure in obstructive. Sleep Apnea: A Systematic review and Meta-analysis. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2013;9(2):165-174.
- 153.Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:D34–D41
- 154.Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M, Kessler R. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome: results in 220 consecutive patients. *Chest* 1996;109:380–386.
- 155.Bady E, Achkar A, Pascal S, Orvoen-Frija E, Laaban JP. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax* 2000;55:934–939.

156. Alchanatis M, Tourkohoriti G, Kakouros S, Kosmas E, Podaras S, Jordanoglou JB. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure on pulmonary hemodynamics. *Respiration* 2001;68:566–572.
157. Sajkov D, McEvoy RD. Obstructive sleep apnea and pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;51:363–370.
158. Kholdani C, Fares WH, Mohsenin V. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea: is it clinically significant? A critical analysis of the association and pathophysiology. *Pulm Circ.* 2015;5(2):220-7.
159. Hedner J, Ejnell H, Caidahl K. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnoea. *J Hypertens* 1990; 8:941–946.
160. Bitter T, Faber L, Hering D, Langer C, Horstkotte D, Oldenburg O. Sleep-disordered breathing in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2009; 11:602–608.
161. Chami HA, Devereux RB, Gottdiener JS, Mehra R, Roman MJ, Benjamin EJ, et al. Left ventricular morphology and systolic function in sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health study. *Circulation* 2008; 117:2599–2607.
162. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the Sleep Heart Health study. *Circulation* 2010;122:352–360.
163. Segers VF, Brutsaert DL, De Keulenaer GW. Pulmonary hypertension and right heart failure in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: pathophysiology and natural history. *Curr Opin Cardiol* 2012;27:273–280.

164. Voelkel NF, Mizuno S, Bogaard HJ. The role of hypoxia in pulmonary vascular diseases: a perspective. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2013; 304:L457–L465.
165. Ali SS, Oni ET, Warraich HJ, Blaha MJ, Blumenthal RS, Karim A, Shaharyar S, Jamal O, Fialkow J, Cury R, Budoff MJ, Agatston AS, Nasir K. Systematic review on noninvasive assessment of subclinical cardiovascular disease in obstructive sleep apnea: new kid on the block! *Sleep Med Rev.* 2014;18(5):379-91.
166. Weinreich G, Wessendorf TE, Erdmann T, Moebus S, Dragano N, Lehmann N, et al. Association of obstructive sleep apnoea with subclinical coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2013;231:191-7.
167. Sorajja D, Gami AS, Somers VK, Behrenbeck TR, Garcia-Touchard A, Lopez Jimenez F. Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. *Chest* 2008;133:927-33
168. Vanhecke TE, Franklin BA, Zalesin KC, Sangal RB, deJong AT, Agrawal V, McCullough PA. Cardiorespiratory fitness and obstructive sleep apnea syndrome in morbidly obese patients. *Chest.* 2008;134(3):539-45.
169. Ben Saad H, Ben Hassen I, Ghannouchi I, Latiri I, Rouatbi S, Escourrou P, Ben Salem H, Benzarti M, Abdelghani A. 6-Min walk-test data in severe obstructive-sleep-apnea-hypopnea-syndrome (OSAHS) under continuous-positive-airway-pressure (CPAP) treatment. *Respir Med.* 2015; 109(5):642-55.
170. Abdelghani A, Ben Saad H, Ben Hassen I, Ghannouchi I, Ghrairi H, Bougmiza I, Slama R, Tabka Z, Benzarti M. Evaluation of the deficiency and the submaximal exercise capacity in obstructive sleep apnoea patients. *Rev Mal Respir.* 2010; 27(3):266-74.

171. Verwimp J, Ameye L, Bruyneel M. Correlation between sleep parameters, physical activity and quality of life in somnolent moderate to severe obstructive sleep apnea adult patients. *Sleep Breath*. 2013;17(3):1039-46.
172. Fornas C, Ballester E, Arteta E, Ricou C, Diaz A, Fernandez A, Alonso J, Montserrat JM. Measurement of general health status in obstructive sleep apnea hypopnea patients. *Sleep*. 1995; 18 (10):876–879.
173. Meslier N, Lebrun T, Grillier-Lanoir V, Rolland N, Henderick C, Saily JC, Racineux JL. A French survey of 3,225 patients treated with CPAP for obstructive sleep apnoea: benefits, tolerance, compliance and quality of life. *Eur Respir J*. 1998; 12(1):185–192.
174. Ogutmen B, Yildirim A, Sever MS, Bozfakioglu S, Ataman R, Erek E, Cetin O, Emel A. Health-related quality of life after kidney transplantation in comparison intermittent hemodialysis, peritoneal dialysis, and normal controls. *Transplant Proc* . 2006; 38(2):419–421.
175. Gallina S, Dispenza F, Kulamarva G, Riggio F, Speciale R. Obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS): effects on the vestibular system. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2010; 30:281–284.
176. Kayabasi S, Iriz A, Cayonu M, Cengiz B, Acar A, Boynuegri S, Mujdeci B, Eryilmaz A. Vestibular functions were found to be impaired in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 2015;125(5):1244-8.
177. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.

- 178.Hader C, Hinz M, Welz-Barth A, Rasche K. Sleep Disordered Breathing in the Elderly: A three Year Longitudinal Cohort Study. *J Physiol Pharmacol.* 2006;57 Suppl 4:119-29.
- 179.Marshall NS, Wong KK, Liu PY, Cullen SR, Knuiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Brusselton Health Study. *Sleep.* 2008;31(8):1079-85.
- 180.Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Ejarque-Martínez L, Soriano Y, RománSanchez P, Illa FB, et al. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(1):36-41.
- 181.Masuda T, Murata M, Honma S, Iwazu Y, Sasaki N, Ogura M, et al. Sleep-disorder breathing predicts cardiovascular events and mortality in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(7):2289-95.
- 182.Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, Bucht G, Carlberg B, Stenlund H, et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke. *Arch Intern Med.* 2008;168(3):297-301.
- 183.Turkington PM, Allgar V, Bamford J, Wanklyn P, Elliott MW. Effect of upper airway obstruction in acute stroke on functional outcome at 6 months. *Thorax.* 2004;59(5):367-71.
- 184.Valham F, Moue T, Rabben T, Stenlund H, Wiklund U, Franklin KA. Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea: a 10 year follow-up. *Circulation.* 2008;118(9):955-60.
- 185.Yaggy HK, Concato J, Kerman WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med.* 2005;353(19):2034-41.

186. Yumino D, Wang H, Floras JS, Newton GE, Mak S, Ruttanaumpawan P, et al. Relationship between sleep apnoea and mortality in patients with ischaemic heart failure. *Heart*. 2009;95(10):819-24.
187. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365(9464):1046-1053.
188. Sanders MH, Montserrat JM, Farré R, Givelber RJ. Positive pressure therapy: a perspective on evidence-based outcomes and methods of application. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):161-172.
189. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981;1(8225):862-865.
190. Martínez-García MÁ, Chiner E, Hernández L, Cortes JP, Catalán P, Ponce S, Diaz JR, Pastor E, Vigil L, Carmona C, Montserrat JM, Aizpuru F, Lloberes P, Mayos M, Selma MJ, Cifuentes JF, Muñoz A; Spanish Sleep Network. Obstructive sleep apnoea in the elderly: role of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Respir J*. 2015;46(1):142-51.
191. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Ejarque-Martínez L, Soriano Y, Román-Sánchez P, Illa FB, Canal JM, Durán-Cantolla J. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(1):36-41.

192. Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Tomlinson G, Bradley TD. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(15):1625-1631.
193. Montesi SB, Edwards BA, Malhotra A, Bakker JP. The Effect of Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Clinical Sleep Medicine.* 2012;8(5):587-596.
194. American Academy of Sleep Medicine. Diagnostic and coding manual, 2nd Vol III Westchester: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
195. American Sleep Disorders Association Report: Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive Sleep apnea with oral appliances. *Sleep* 1995; 18 (6) 511-513.
196. Hoffstein V. Review of oral appliance for treatment of Sleep - disordered breathing *Sleep breathe.* 2007; 11(1): 1-22.
197. Schmidt-Novara W, Lowe A, Wiegand L, Cartwright R, Perez-Guerra F, Menn S. Oral appliances for the treatment of snoring obstructive Sleep apnea: A review. *SLEEP* 1995; 18 (6): 501-510.
198. Rose EC, Bartlen GM, Staats R, Jonas IE. Therapeutic efficacy of an oral appliance in the treatment of obstructive Sleep apnea: a 2-year follow-up. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2002; 121 (3): 273-279.
199. Iftikhar IH, Hays ER, Iverson MA, Magalang UJ, Maas AK. Effect of oral Appliances on Blood Pressure in obstructive. Sleep Apnea: A Systematic review and Meta-analysis. *Journal of Clinical Sleep Medicine.* 2013. 9(2): 165-174

200. White DP, Shafazand S. Mandibular Advancement Device vs CPAP in the Treatment of Obstructive Sleep Apnea: Are they Equally Effective in Short Term Health Outcomes? *J Clin Sleep Med*. 2013; 9(9):971-2.
201. Iftikhar IH, Kline CE, Youngstedt SD. Effects of exercise training on sleep apnea: a meta-analysis. *Lung*. 2014;192(1):175-84
202. Peppard PE; Young T. Exercise and sleep-disordered breathing: an association independent of body habitus. *SLEEP* 2004; 27(3):480-4.
203. Awad KM, Malhotra A, Barnet JH, Quan SF, Peppard PE. Exercise is associated with a reduced incidence of sleep-disordered breathing. *Am J Med*. 2012;125(5):485-90.
204. Rikli RE, Jones CJ. Development and validation of a functional fitness test for community-residing older adults. *Journal of Aging and Physical Activity*. 1999; 6: 127- 59.
205. Rikli RE, Jones CJ. Functional fitness normative scores for community-residing adults, ages 60-94. *Journal of Aging and Physical Activity*. 1999; 6: 160-79.
206. Rikli RE, Jones CJ. Development and validation of criterion-referenced clinically relevant fitness standards for maintaining physical independence in later years. *Gerontologist*. 2013; 53(2): 255-67.
207. Bruce RA. Functional aerobic capacity, exercise, and aging. In: Andres R, Bierman EL, Hazzard WR, eds. *Principles of geriatric medicine*. New York: McGraw-Hill Book Company, 1985, pp 87 – 103.
208. Williams PT. Reduced diabetic, hypertensive, and cholesterol medication use with walking. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;40: 433-443

209. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med.* 2002;347: 716-725.
210. Williams PT, Thompson PD. The relationship of walking intensity to total and cause-specific mortality. Results from the National Walkers' Health Study. *PLoS One.* 2013;8(11):e81098.
211. Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, Tracy RP, McNamara R, Arnold A, Newman AB; Cardiovascular Health Study. The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. *Chest.* 2003;123(2):387-98.
212. Panel on Prevention of Falls in Older Persons. American Geriatrics Society and British Geriatrics Society: Summary of the Updated American Geriatrics Society/British Geriatrics Society clinical practice guideline for prevention of falls in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2011;59(1):148–157.
213. NICE: The assessment and prevention of falls in older people. 2013-
<http://www.nice.org.uk/CG161>. Acessado em 03 de novembro de 2015.
214. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:142–8
215. Beauchet O, Annweiler C, Assal F, Bridenbaugh S, Herrmann FR, Kressig RW, Allali G. Imagined Timed Up & Go test: a new tool to assess higher-level gait and balance disorders in older adults? *J Neurol Sci.* 2010;294(1-2):102-6.
216. Tritschler KA, Barrow & McGee's. Practical measurement and assessment. 5rd edn Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
217. Toscano JJO, Egypto EP. A influência do sedentarismo na lombalgia. *Rev Bras Med Esporte* 2001;7(4):132-137.

218. Johnson EN, Thomas JS. Effect of hamstring flexibility on hip and lumbar spine joint excursions during forward-reaching tasks in participants with and without low back pain. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010;91(7):1140-2.
219. Wells KF, Dillon EK. The sit and reach: a test of back and leg flexibility. *Research Quarterly for Exercise and Sport, Washington, 1952, 23:115-118.*
220. Berg KO, Wood-Dauphinee SL, Williams JI, Maki B. Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. *Can J Public Health.* 1992; 83(suppl 2):S7–S11.
221. Shumway-Cook A, Baldwin M, Polissar NL, Gruber W. Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults. *Phys Ther.* 1997;77:812–819.
222. O'Brien K, Culham E, Pickles B. Balance and skeletal alignment in a group of elderly female fallers and nonfallers. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1997;52:B221–B226.
223. Bogle-Thorbahn LD, Newton RA. Use of the Berg Balance Test to predict falls in elderly persons. *Phys Ther.* 1996;76:576–85.
224. Sherrington C, Whitney JC, Lord SR, Herbert RD, Cumming RG, Close JC. Effective exercise for the prevention of falls: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(12):2234-43.
225. Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med.* 1995;332(9):556-61.
226. Innes E. Handgrip strength testing: a review of the literature. *Aust Occup Ther J* 1999;46:120–40.

- 227.Csuka M, McCarty DJ. Simple method for measurement of lower extremity muscle strength. *Am J Med.* 1985;78(1):77-81.
- 228.Bohannon RW. Sit-to-stand test for measuring performance of lower extremity muscles. *Percept Mot Skills* 1995;80:163 –6.
- 229.Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med.* 1995;332(9):556-61.
- 230.Whitney SL, Wrisley DM, Marchetti GF, Gee MA, Redfern MS, Furman JM. Clinical measurement of sit-to-stand performance in people with balance disorders: validity of data for the Five-Times-Sit-to-Stand Test. *Phys Ther.* 2005;85(10):1034-45.
- 231.World Health Organization – Health Topics – Ageing - <http://www.who.int/topics/ageing/en/> - acessado em 03 de novembro de 2015.
- 232.McAuley E, Szabo A, Gothe N, Olson EA. Self-efficacy: Implications for Physical Activity, Function, and Functional Limitations in Older Adults. *Am J Lifestyle Med.* 2011;5(4).
- 233.Guralnik JM, Ferrucci L. Assessing the building blocks of function utilizing measures of functional limitation. *Am J Prev Med.* 2003; 25:112–121
- 234.CDC. Difficulty in physical functioning, ages 18+ U.S, 1997-2008. <http://cdc.gov>. Acessado em 04 de janeiro de 2010.
- 235.Fried LP, Guralnik JM. Disability in older adults: evidence regarding significance, etiology, and risk. *J Am Geriatr Soc.* 1997; 45:92–100.

- 236.Brady, A.O., Straight, C.R., Evans, E.M., 2014. Body composition, muscle capacity, and physical function in older adults: an integrated conceptual model. *J. Aging Phys. Act* 22, 441–452.
- 237.Rosenberg, I., 1989. Summary comments. *Am. J. Clin. Nutr.*, 50.
- 238.Fielding, R.A., Vellas, B., Evans, W.J., Bhasin, S., Morley, J.E., Newman, A.B., Abellan Van Kan, G., Andrieu, S., Bauer, J., Breuille, D., Cederholm, T., Chandler, J., De Meynard, C., Donini, L., Harris, T., Kannt, A., Keime Guibert, F., Onder, G., Papanicolaou, D., Rolland, Y., Rooks, D., Sieber, C., Souhami, E., Verlaan, S., Zamboni, M., 2011. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 12, 249–256.
- 239.Salomon, F., Cuneo, R.C., Hesp, R., Sonksen, P.H., 1989. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *N. Engl. J. Med.* 321, 1797–1803.
- 240.Bhasin, S., Storer, T.W., Berman, N., Callegari, C., Clevenger, B., Phillips, J., Bunnell, T.J., Tricker, R., Shirazi, A., Casaburi, R., 1996. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N. Engl. J. Med.* 335, 1–7.
- 241.Cuneo, R.C., Salomon, F., Wiles, C.M., Sonksen, P.H., 1990. Skeletal muscle performance in adults with growth hormone deficiency. *Horm. Res.* 33 (Suppl. 4), 55–60
- 242.Katznelson, L., Finkelstein, J.S., Schoenfeld, D.A., Rosenthal, D.I., Anderson, E.J., Klibanski, A., 1996. Increase in bone density and lean body mass during

- testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81, 4358–4365
- 243.Veldhuis, J.D., Iranmanesh, A., 1996. Physiological regulation of the human growth hormone (GH)-insulin-like growth factor type I (IGF-I) axis: predominant impact of age, obesity, gonadal function, and sleep. *Sleep* 19, S221–S224
- 244.Harman, S.M., Metter, E.J., Tobin, J.D., Pearson, J., Blackman, M.R., 2001. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore longitudinal study of aging. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 724–731.
- 245.Manini TM, Clark BC. Dynapenia and aging: an update. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012;67(1):28-40.
- 246.Sugiura Y, Tanimoto Y, Watanabe M, Tsuda Y, Kimura M, Kusabiraki T, Kono K. Handgrip strength as a predictor of higher-level competence decline among community-dwelling Japanese elderly in an urban area during a 4-year follow-up. *Arch Gerontol Geriatr.* 2013;57(3):319-24.
- 247.Landi F, Cruz-Jentoft AJ, Liperoti R, Russo A, Giovannini S, Tosato M, Capoluongo E, Bernabei R, Onder G. Sarcopenia and mortality risk in frail older persons aged 80 years and older: results from the SIRENTE study. *Age Ageing.* 2013;42(2):203-9.
- 248.Arango-Lopera VE, Arroyo P, Gutiérrez-Robledo LM, Pérez-Zepeda MU, Cesari M. Mortality as an adverse outcome of sarcopenia. *J Nutr Health Aging.* 2013;17(3):259-62.

249. Atkins JL, Whincup PH, Morris RW, Lennon LT, Papacosta O, Wannamethee SG. Sarcopenic Obesity and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality: A Population-Based Cohort Study of Older Men. *J Am Geriatr Soc*. 2014.
250. Chin SO, Rhee SY, Chon S, Hwang YC, Jeong IK, Oh S, Ahn KJ, Chung HY, Woo JT, Kim SW, Kim JW, Kim YS, Ahn HY. Sarcopenia is independently associated with cardiovascular disease in older Korean adults: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) from 2009. *PLoS One*. 2013;8(3):e60119.
251. Janssen I, Shepard DS, Katzmarzyk PT et al. The healthcare costs of sarcopenia in the United States. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 80–5.
252. Macaluso A, De Vito G. Muscle strength, power and adaptations to resistance training in older people. *Eur J Appl Physiol*. 2004; 91(4):450-72.
253. Morey MC, Pieper CF, Cornoni-Huntley J. Physical fitness and functional limitations in community-dwelling older adults. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1998; 30: 715–23.
254. Paterson DH, Warburton DER. Physical activity and functional limitations in older adults: A systematic review related to Canada's Physical Activity Guidelines. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2010; 7: 1–22.
255. Chandler JM, Hadley EC. Exercise to improve physiologic and functional performance in old age. *Clin Geriatr Med*. 1996.
256. Boyle P, Buchman AS, Wilson R, Bienias JL, Bennett D: Physical activity is associated with incident disability in community-based older persons. *J Am Geriatr Soc* 2007, 55:195-201.

- 257.Christensen U, Støvring N, Schultz-Larsen K, Schroll M, Avlund K: Functional ability at age 75: is there an impact of physical inactivity from middle age to early old age? *Scand J Med Sci Sports* 2006, 16:245-251.
- 258.Haveman-Nies A, de Groot L, van Staveren W: Relation of dietary quality, physical activity, and smoking habits to 10-year changes in health status in older Europeans in the SENECA study. *Am J Public Health* 2003, 93:318-323.
- 259.Leveille S, Guralink J, Ferrucci L, Langlois J: Aging successfully until death in old age: opportunities for increasing active life expectancy. *Am J Epidemiol* 1999, 149:654-664.
- 260.Østbye T, Taylor D, Jung S: A longitudinal study of the effects of tobacco smoking and other modifiable risk factors on ill health in middle-aged and old Americans. *Prev Med* 2002, 34:334-345.
- 261.Paterson D, Govindasamy D, Vidmar M, Cunningham D, Koval J: Longitudinal study of determinants of dependence in an elderly population. *J Am Geriatr Soc* 2004, 52:1632-1638.
- 262.Schroll M, Avlund K, Davidsen M: Predictors of five-year functional ability in a longitudinal survey of men and women aged 75 to 80. The 1914-population in Glostrup, Denmark. *Aging (Milano)* 1997, 9:143-152.
- 263.Brink C van den, Picabet S, Bos G van den, Giampaoli S, Nissinen A, Kromhout D: Duration and intensity of physical activity and disability among European elderly men. *Disabil Rehabil* 2005, 27:341-347.
- 264.Wu S, Leu S, Li C: Incidence of and predictors for chronic disability in activities of daily living among older people in Taiwan. *J Am Geriatr Soc* 1999, 47:1082-1088.

265. Nevitt MC, Cummings SR, Hudes ES. Risk factors for injurious falls: A prospective study. *J Gerontol* 1991;46:M164–M170.
266. O’Loughlin JL, Robitaille Y, Boivin JF et al. Incidence of and risk factors for falls and injurious falls among the community-dwelling elderly. *Am J Epidemiol* 1993;137:342 – 354.
267. Tinetti ME. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1986;34(2):119-26.
268. Moniz-Pereira V, Carnide F, Machado M, Andre H, Veloso AP. Falls in Portuguese older people: procedures and preliminary results of the study Biomechanics of Locomotion in the Elderly. *Acta Reumatol Port.* 2012;37(4):324-32.
269. Stone KL, Blackwell TL, Ancoli-Israel S, Cauley JA, Redline S, Marshall LM, Ensrud KE; Osteoporotic Fractures in Men Study Group. Sleep Disturbances and Risk of Falls in Older Community-Dwelling Men: The Outcomes of Sleep Disorders in Older Men (MrOS Sleep) Study. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(2):299-305.
270. Kuo HK, Yang CC, Yu YH et al. Gender-specific association between self-reported sleep duration and falls in high-functioning older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010;65A:190 – 196.
271. Latimer Hill E, Cumming RG, Lewis R et al. Sleep disturbances and falls in older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62A:62 – 66.
272. Keysor JJ. Does late-life physical activity or exercise prevent or minimize disablement? A critical review of the scientific evidence. *Am J Prev Med.* 2003; 25:129–136.
273. Keysor JJ, Jette AM. Have we oversold the benefit of late-life exercise? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001; 56:M412–M423.

- 274.Landi, F., Marzetti, E., Martone, A.M., Bernabei, R., Onder, G., 2014. Exercise as a remedy for sarcopenia. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 17, 25–31.
- 275.Crowley K. Sleep and sleep disorders in older adults. *Neuropsychol Rev.* 2011;21(1):41-53.
- 276.Morimoto, S., Takahashi, T., Okaishi, K., Okuro, M., Nakahashi, T., Sakamoto, D., Mizuno, T., Kanda, T., Takahashi, M., Toga, H., 2012. Sleep apnoea syndrome as a risk for mortality in elderly inpatients. *J. Int. Med. Res.* 40, 601–611.
- 277.Martinez-Garcia, M.A., Campos-Rodriguez, F., Catalan-Serra, P., Soler-Cataluna, J.J., Almeida-Gonzalez, C., De La Cruz Moron, I., Duran-Cantolla, J., Montserrat, J.M., 2012. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 186, 909–916.
- 278.Birbaek, J., Clark, A.J., Rod, N.H., 2014. The effect of sleep disordered breathing on the outcome of stroke and transient ischemic attack: a systematic review. *J. Clin. Sleep Med.* 10, 103–108.
- 279.Su, V.Y., Liu, C.J., Wang, H.K., Wu, L.A., Chang, S.C., Perng, D.W., Su, W.J., Chen, Y.M., Lin, E.Y., Chen, T.J., Chou, K.T., 2014. Sleep apnea and risk of pneumonia: a nationwide population-based study. *CMAJ* 186, 415–421.
- 280.Neikrug, A.B., Ancoli-Israel, S., 2010a. Sleep disorders in the older adult – a mini-review. *Gerontology* 56, 181–189.

281. Piovezan RD, Abucham J, Dos Santos RV, Mello MT, Tufik S, Poyares D. The impact of sleep on age-related sarcopenia: Possible connections and clinical implications. *Ageing Res Rev.* 2015;23(Pt B):210-20.
282. De Buyser SL, Petrovic M, Taes YE, Toye KR, Kaufman JM, Goemaere S. Physical function measurements predict mortality in ambulatory older men. *Eur J Clin Invest.* 2013;43(4):379-86.

The impact of the sleep apnea in the physical fitness of older adults

Martina Madalena Pedroso,¹ Denis Martinez,^{1,2,3} Carolina Caruccio Montanari,³ Micheli Fagundes,¹ Barbara Peukert,³ Emerson Ferreira Martins,¹ Lilian Valduga Brandelli,² Sinara Franciscatto,² Kacylen Costa da Silva dos Santos,² Daiani Mayer Ribeiro,² Cintia Zappe Fiori,¹ Roberto Pacheco da Silva.¹

Affiliations: ¹Graduate Program in Cardiology and Cardiovascular Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil. ²Cardiology Division, Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil. ³Graduate Program in Medical Sciences, School of Medicine, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil.

Correspondence: Martina M. Pedroso. Cardiology Division, Hospital de Clinicas de Porto Alegre; Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre, RS, Brazil. Tel.: +55 51 3359 8000; Fax: +55 51 3022 2282 ext: 23. E-mail: martinampp@gmail.com

Abstract

OBJECTIVE: To assess the physical fitness in a sample of functionally independent elderly people divided in two categories of apnea severity.

DESIGN: Cross-sectional study.

SETTING: University hospital-affiliated primary care unit.

PARTICIPANTS: Functionally independent older adults (n=115; age 70±4 years, 58% male).

MEASUREMENTS: Apnea-hypopnea index (AHI) was assessed by out-of-center polysomnography. The sample was divided at AHI of 15 events per hour. Physical fitness was gauged by five tests: balance was assessed by Berg scale; flexibility, by the Sit and Reach Test; upper limb strength, using handgrip dynamometer and lower limb strength, using the sit-to-stand test; mobility, by the timed up and go test; functional capacity, by the six-minute walk test (6MWT).

RESULTS: Subjects with AHI>15 had lower balance scores (median 53, 25-75 quartiles [52-55] vs. 55 [53-56]; P=0.01) and shorter mean (±SD) reach in the flexibility (15±9.3cm vs. 19±8.8cm; P=0.02). Women with AHI>15 covered shorter distances in the 6MWT than women with AHI<15 (424±85m vs. 479±73m; P=0.02). Post-test heart rate in individuals with AHI>15 returned to the baseline in shorter time, compared to individuals with less severe apnea. Tests of strength, mobility, and distance walked by men in the 6MWT were similar in both groups. Adjusting for sex, age, and anthropometric measurements, in logistic regression, balance and flexibility remained significant predictors of AHI>15.

CONCLUSION: This first report of an association between apnea severity and reduction in tests of at least two physical fitness valences, balance and flexibility, in older adults, warrants future randomized trials.

Keywords: Physical endurance; exercise; elderly; sleep disordered breathing

INTRODUCTION

Obstructive sleep apnea is a transitory cessation of breathing during sleep due to the collapse of the pharyngeal airway. Besides anatomical and functional mechanisms leading to pharyngeal collapse, obstructive events are necessarily secondary to sleep-dependent relaxation of the abductor muscles.¹

Muscle function is paramount for the maintenance of the airway patency during sleep.^{2,3} In the elderly, neuromuscular deterioration⁴ and sarcopenia^{5,6} are common and may hide behind the high prevalence of sleep apnea in this population. Tufik et al. reported sleep apnea prevalence reaching 95% in the group aged 70 to 80 years.⁷

Subjects with sleep apnea show decreased aerobic capacity.⁸ Beutler et al. reported lower oxygen consumption in subjects with apnea (70%) than in controls (84%).⁹ Conversely, aerobic and strength training is capable of reducing the severity of apnea.¹⁰ The existing evidence is still insufficient to fully explain the relationship between exercise capacity and sleep disorders. It is difficult to establish an association because the concurrence of confounding factors such as age, sex, and obesity^{11,12} as well as the concomitance of hypertension, diabetes, and other ailments.¹³

We hypothesized that physical fitness is affected by sleep apnea even in functionally independent elderly subjects. We tested this hypothesis by five tests, each one assessing variables linked to one of the five valences of physical fitness, in a selected group of elderly people from a primary care unit.

METHODS

Participants

This was a cross-sectional study of subjects screened to participate in a randomized clinical trial (ORACLE study; NCT02325089; clinicaltrials.gov). The sample was drawn from a listing of area residents, adscript to a university hospital-affiliated primary care unit. After telephone screening, the volunteers attended to the institutional clinical research center to sign the approved informed consent form and to undergo further assessment. Inclusion criteria were age between 65 and 80 years, and to consent in participating. Exclusion criteria were: currently in treatment for sleep apnea, self-reported severe or terminal illness, less than 100 points in the Barthel Index,¹⁴

inability to communicate verbally, less than 25 points in the Mini-Mental State Examination,¹⁵ plan to move to a different city or to be institutionalized in the next year, participation in another clinical trial. To participate in the ORACLE project volunteers should be apt to wear a mandibular advancement oral appliance, i.e., be free of dental or temporomandibular joint contraindications.

Instruments

The following anthropometric characteristics were assessed: weight, height, fat-free mass, fat mass, total body water, and body mass index (BMI), measured by bioelectrical impedance (Inbody 230; Biospace, Seoul, Korea). The average 24-h systolic and diastolic blood pressures were obtained from ambulatory blood pressure monitoring.

The subjects included in the study underwent out-of-center polysomnography with type III portable monitor at home. Breathing during sleep was evaluated through effort belts, nasal airflow by nasal cannula connected to a pressure transducer and oximetry. The equipments employed in the study were either SOMNOcheck effort (Weinmann GmbH, Hamburg Germany) or Embletta Gold III (Embla, Broomfield, Colorado,USA).

The subjects were interviewed using standard forms including questions about the occurrence of falls in the last six months. Subjects reporting falls were asked about the number and cause of falls. Participants were also asked about the practice of physical exercise. Those who exercised at least once a week were questioned about the type of activity, times per week and time of each session.

The WHOQOL-OLD instrument¹⁶ was used to assess quality of life. This questionnaire consists of 24 questions, answered in a scale Likert (1-5) assigned to six dimensions: operation of sensory; autonomy; activities past, present and future; social participation; death and dying; and intimacy. The scores were analyzed according with the test manual.

Assessment of outcomes

Physical fitness was assessed by tests of the following physical fitness valences: balance, flexibility, strength of upper and lower limbs, mobility and functional capacity. A validated Berg scale assessed balance.¹⁷ Flexibility was assessed by the Sit and Reach Test.¹⁸ The maximal voluntary strength of upper limb was determined in the dominant limb using a handgrip dynamometer (Jamar Hydraulic Hand Dynamometer, Sammons Preston CO, Bolingbrook, IL, USA).¹⁹ Muscle strength of lower limb was assessed using the sit-to-stand test.^{20,21,22,23} Mobility was assessed for the timed up and go test.^{24,25,26,27,28,29} Functional capacity was assessed also using the six-minute walk test.³⁰

Statistical Analyses

The sample size was calculated based on the 0.62 effect size obtained by Mansukhani et al. in a study⁸ comparing the functional aerobic capacity of subjects with sleep apnea and controls. To a power of 90% and the probability of an alpha error of 5%, predicting detect an estimated difference of 13% with a standard deviation of 21% and 20.5% in functional aerobic capacity between the control group and severe sleep apnea, respectively. The size of the calculated sample was 56 subjects in each group, totaling 112 participants in the study.

Data were analyzed using SPSS v.18 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Values were expressed as mean \pm standard deviation, median [25-75 quartiles], and n (%). The sample was divided at AHI of 15 events/hour. Comparisons between groups were made by independent samples t-test, Mann-Whitney U test, and chi square test. Multivariable binary logistic regression models were attempted to control for confounders. The significance level for alpha error was $P < 0.05$ in all analyses.

RESULTS

One hundred and fifteen individuals were included in the study (Table 1). The mean age was similar in men and women. Median AHI was 16 [11-26] events/hour.

Significant differences were found only in BMI and minimum oxygen saturation in polysomnography.

Table 2 shows the results of the physical fitness tests, stratified by sex. Subjects who had lower balance scores ($P= 0.01$) and flexibility ($P= 0.02$) have more severe apnea. Strength of upper and lower limbs and mobility were similar between the groups.

Figure 1 shows the results of logistic regression to predict $AHI>15$ from balance, controlling for gender, age, and BMI. Each additional point in the Berg scale decreases 15% the risk of more severe apnea. Also, each unit of BMI increase results in 18% more risk of $AHI>15$.

In the model to predict $AHI>15$ from flexibility, adjusted for gender, age and obesity ($BMI\geq 30$), only flexibility was significant. Each additional 5 cm of reach reduces in 22% the risk for more severe apnea (Figure 2).

In the 6MWT, women with more severe apnea walked an 11% shorter distance than those with $AHI<15$ ($P= 0.02$). Also, the post-test heart rate was significantly different; individuals with $AHI<15$ showed a longer delay to return the cardiac frequency to baseline, compared to individuals with $AHI>15$ (Figure 3).

Figure 4 shows the logistic regression models to predict $AHI>15$ from walked distance in the 6MWT, controlling for sex, age, height and weight; including all subjects (panel A), only men (panel B), and only women (panel C). In the total sample, only weight was a significant predictor of $AHI>15$. When including only men, no regressor was significant. Among women, each 10-meter longer distance covered in the test reduces 4% the risk of having $AHI>15$. The model also showed that each kg in weight increases 9% the risk for $AHI>15$.

DISCUSSION

The present study evaluated the physical fitness of a selected population of independently living elderly citizens and found a deleterious effect of OSA in some of its aspects. The main findings of apnea-related reduced balance, flexibility, and performance in 6MWT, exclusively for women, are original.

Aging induces nerve and muscle tissue loss leading to neuromuscular dysfunction⁴, impaired strength and endurance, and functional limitations, such as frailty and reduced mobility.^{31,32} Sleep-disordered breathing by itself can lead to decreased exercise capacity, increased morbidity and mortality in the elderly population^{8,33,34}. A causal relationship between sleep apnea and functional limitations is plausible. Progression of the apnea-induced physical impairment may assume the form of a vicious cycle, where both elements mutually contribute to both conditions. The sarcopenia can be involved in worsening apnea purely as a consequence of aging or as a consequence of intermittent hypoxia, sympathetic hyperactivity and inadequate sleep³⁵.

Awad et al.³¹ in a cohort of 1488 subjects found that duration of exercise was inversely associated with incidence of sleep apnea. There are several possible mechanisms by which exercise can modulate sleep-disordered breathing, such as weight change, fat redistribution, increased muscle tone, and altered chemosensitivity.

Two studies that evaluated balance in individuals with obstructive sleep apnea agree with our findings of poorer balance in the elderly with more severe sleep apnea^{36,37}. Kayabasi et al.³⁸ found abnormal vestibular response in fifty subjects with moderate to severe apnea evaluated subjectively and objectively for the vestibular function. They suggest that intermittent hypoxia affects vestibular function and quality of life. The study by Gallina et al.³⁷, using videonystagmography, also shows effect of OSA in balance. They consider that many subjects diagnosed as idiopathic dizziness are, indeed, cases of OSA.

To the best of our knowledge, there are no studies specifically on the association between sleep apnea and flexibility. Our data may be the first to show this association. One possible explanation for the reduced flexibility in cases of more severe sleep apnea would be the higher BMI (29 ± 3 vs. 27 ± 3 kg/m²) in this group. Overweight causes anatomical limitations for trunk flexion and extension of the posterior muscles of the lower limbs and also functional limitations to perform daily activities and exercise. In the multivariate model, however, BMI does not affect the protective effect of flexibility

since the odds ratio is 0.78 in the model shown in Figure 2 and is 0.77 in an attempted model, not including BMI.

Despite our subjects being selected for independence, with 100 points in the Barthel's scale, their quality of life was ranked in the 'regular' category. Apnea severity did not influence the quality of life scores. In contrast, Weaver et al.³⁸, using the Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ), an instrument developed to assess improvement of apnea subjects after treatment, showed that apnea affect abilities to conduct normal activities and quality of life.

The fact that this study included only individuals with a maximum score on the Barthel Index may have masked results related to decreased functionality and frailty often present in elderly. Moreover, subjects with neurological, cardiovascular, and muscle-skeletal disease were excluded. Therefore, the findings cannot be generalized for the elderly population.

Another small but undesirable selection bias in this study was the exclusion of individuals with poor oral condition due to our sample being part of a clinical trial of apnea treatment with mandibular advancement device in which proper oral health was a condition. About 10% of the sample was excluded due to dental problems. This may have introduced a marginal improvement in the general health condition of the subjects biased by level of self-care.

Despite these limitations, the study assessed physical fitness in a sample of functionally independent elderly, reaching for the first time an association between apnea severity and poorer performance in at least two tests of physical fitness in the realm of balance and flexibility. Further studies in this population are necessary to clarify the relative role of aging and/or obstructive sleep apnea in the physical deterioration observed in the third age.

Table 1. Characteristics of subjects

	All subjects (n=115)	AHI>15 (n=63)	AHI≤15 (n=52)	P
Male, n (%)	64 (58)	36 (57)	28 (54)	0.7
Age (years)	70 ± 4	70 ± 5	70 ± 3	0.7
Anthropometric characteristics				
Weight (kg)	77 ± 12	79 ± 11	74 ± 13	0.052
Height (cm)	165 ± 9	165 ± 9	164 ± 9	0.6
*Fat-free mass (kg)	29 ± 7	29 ± 6	29 ± 8	0.8
*Fat mass (kg)	26 ± 8	27 ± 8	26 ± 8	0.6
*Total body water (l)	39 ± 11	38 ± 8	41 ± 13	0.3
Body mass index (kg/m ²)	28 ± 3	29 ± 3	27 ± 3	0.005
Body mass index≥30, n (%)	35 (30)	23 (36)	12 (23)	0.12
Blood pressure				
Systolic (mmHg)	129 ± 12	131 ± 12	128 ± 12	0.4
Diastolic (mmHg)	73 ± 8	74 ± 8	73 ± 7	0.9
Out-of-center polysomnography				
Apnea-hypopnea index (events/hour)	19 ± 13	27 ± 11	9 ± 4	-
Apnea-hypopnea index≥30, n (%)	-	20 (32)	-	-
Minimum O ₂ saturation (%)	82 ± 8	80 ± 9	85 ± 4	<0.01
Quality of life				
Score in WHOQOL-OLD	3.9 ± 0,5	3.9 ± 0,5	3.9 ± 0,4	0.9
Falls in the last six months				
Individuals reporting falls, n (%)	43 (37)	24 (38)	19 (36)	0.9
Number of falls	1.3 ± 0.9	1.4 ± 1.2	1.0 ± 0.2	0.19
Obstacle/ irregular floor, n (%)	14 (33)	7 (29)	7 (37)	0.6
Physical exercise				
At least once a week, n (%)	54 (47)	25 (40)	29 (56)	0.08
Aerobic, n (%)	38 (33)	18 (29)	20 (38)	0.4
Times per week (days)	3.8 ± 2.1	3.7 ± 2.1	3.8 ± 2.1	0.9
Session time (minutes)	64 ± 28	59 ± 26	68 ± 30	0.23

Data are presented as mean ± standard deviation, or n (%). AHI: apnea-hypopnea index.*Data from 74 subjects. P: probability of alpha error value derived from independent samples t test or chi square.

Table 2. Physical fitness tests

	All subjects (n=115)	AHI>15 (n=63)	AHI≤15 (n=52)	p
Berg balance scale				
All	54 [53- 56]	53 [52-55]	55 [53-56]	0.01
Male	54 [52-56]	53 [52-55]	55[53-56]	0.06
Female	54 [53-56]	54 [52-55]	54 [53-56]	0.5
Flexibility (cm)				
All	17 ± 9.2	15 ± 9.3	19 ± 8.8	0.02
Male	14 ± 9.4	12 ± 9.3	16 ± 9.2	0.1
Female	21 ± 7.6	18 ± 7.9	22 ± 7.0	0.1
Sit-to-stand test (s)				
All	14 ± 3.4	14 ± 3.2	14 ± 3.6	0.6
Male	13 ± 3.3	13 ± 3.0	13 ± 3.8	0.8
Female	15 ± 3.2	15 ± 3.0	15 ± 3.0	0.6
Grip strength (kg)				
All	33 ± 10	33 ± 10	32 ± 9	0.7
Male	38 ± 8	39 ± 8	38 ± 7	0.5
Female	25 ± 6	24 ± 7	25 ± 6	0.7
Timed up and go test (s)				
All	9 ± 2.3	9 ± 2.5	9 ± 2.4	0.7
Male	9 ± 2.3	9 ± 2.5	8.5 ± 2.1	0.7
Female	10 ± 2.4	10 ± 2.3	10 ± 2.4	0.7

Data are presented as mean ± standard deviation, or median [interquartile range]. AHI: apnea-hypopnea index. P: probability of alpha error value derived from in independent samples t test or independent samples Mann-Whitney U test.

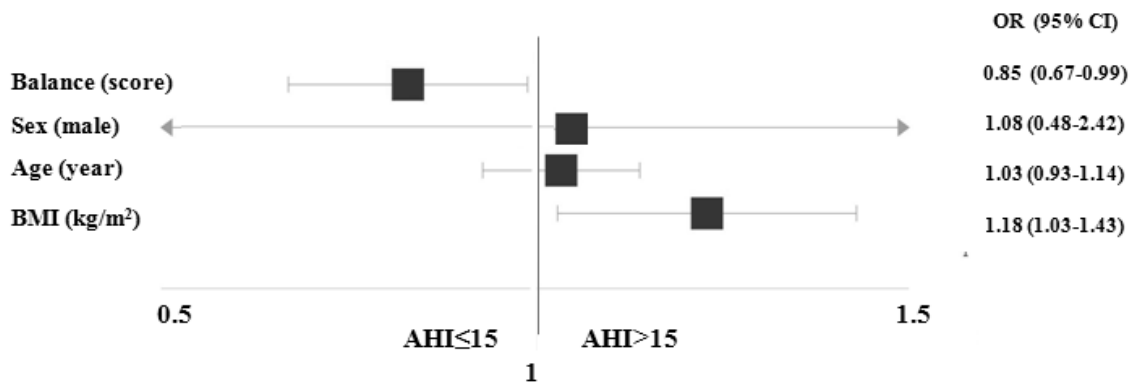


Figure 1. Logistic regression model including balance. AHI: apnea-hypopnea index, BMI: body mass index.



Figure 2. Logistic regression model including flexibility. AHI: apnea-hypopnea index, BMI: body mass index.

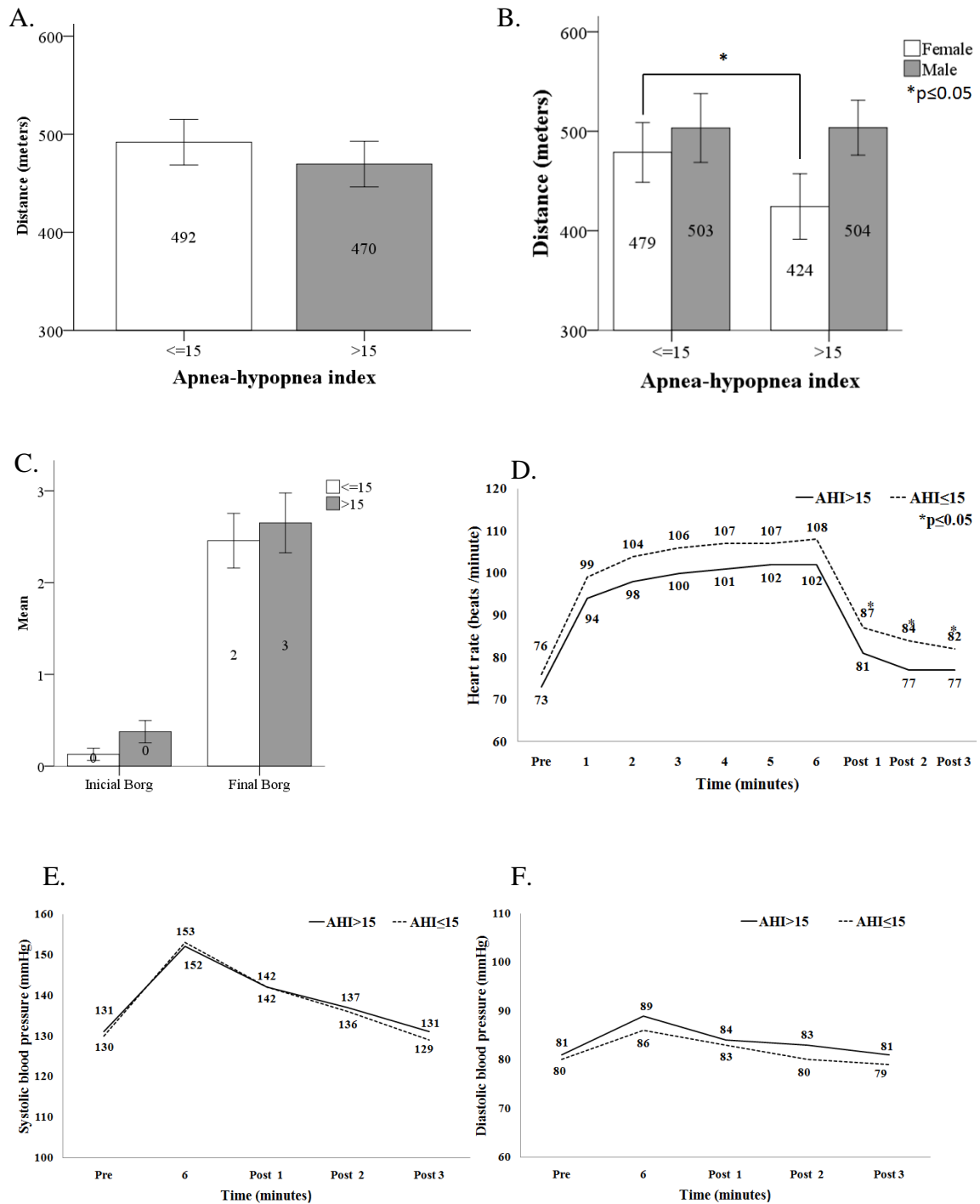


Figure 3. Six-minute walk test. A. Distance walked; B. Distance walked stratified by gender; C. Borg scale pre and post-test; D. Heart rate pre, each minute and post-test; E. Systolic blood pressure pre, and post-test; F. Diastolic blood pressure pre, and post-test. AHI: apnea-hypopnea index.

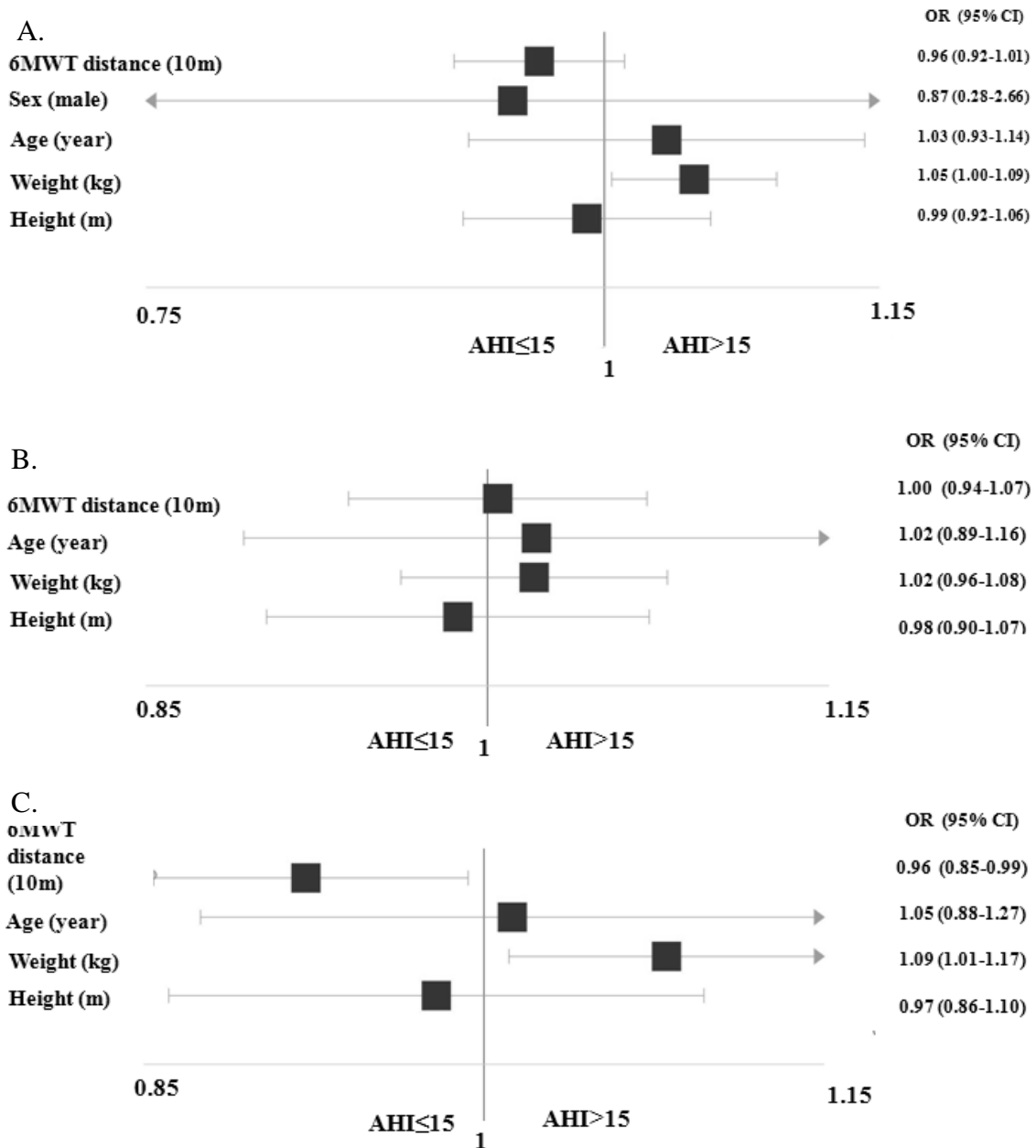


Figure 4. Logistic regression models including six-minute walk test. A. All subjects, B. Male, C. Female. 6MWT: six-minute walk test, AHI: apnea-hypopnea index.

References

1. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, et al.. Pathophysiology of Sleep Apnea. *Physiol Rev.* 2010. 90: 47–112.
2. Eckert DJ, White DP, Jordan AS, et al.. Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8):996-1004.
3. Strollo PJ Jr, Soose RJ, Maurer JT, et al.. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2014;370(2):139-49.
4. Aagaard P, Suetta C, Caserotti P, Magnusson SP, et al.. Role of the nervous system in sarcopenia and muscle atrophy with aging: strength training as a countermeasure. *Scand J Med Sci Sports.* 2010;20(1):49-64.
5. Piovezan RD, Abucham J, Dos Santos RV, et al.. The impact of sleep on age-related sarcopenia: Possible connections and clinical implications. *Ageing Res Rev.* 2015;23(Pt B):210-20.
6. Thomas DR. Loss of skeletal muscle mass in aging: examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia. *Clin Nutr.* 2007;26:389-99.
7. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, et al.. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010;11(5):441-6.
8. Mansukhani MP, Allison TG, Lopez-Jimenez F, et al.. Functional aerobic capacity in patients with sleep-disordered breathing. *Am J Cardiol.* 2013; 111(11):1650-4.
9. Beitler JR, Awad KM, Bakker JP, et al.. Obstructive sleep apnea is associated with impaired exercise capacity:a cross-sectional study. *J Clin Sleep Med.* 2014;10(11):1199-1204.
10. Iftikhar IH, Kline CE, Youngstedt SD. Effects of exercise training on sleep apnea: a meta-analysis. *Lung.* 2014;192(1):175-84.

11. Innocenti Bruni G, Gigliotti F, Scano G. Obstructive sleep apnea (OSA) does not affect ventilatory and perceptual responses to exercise in morbidly obese subjects. *Respir Physiol Neurobiol.* 2012. 30; 183(3):193-200.
12. Rizzi CF, Cintra F, Risso T, et al.. Exercise capacity and obstructive sleep apnea in lean subjects. *Chest.* 2010; 137(1):109-14.
13. Rizzi CF, Cintra F, Mello-Fujita L, et al. Does obstructive sleep apnea impair the cardiopulmonary response to exercise? *Sleep.* 2013; 36(4):547-53.
14. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J.* 1965;14:61-5.
15. Folstein MF, Folstein S, Mchugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975; 12:189-198.
16. Fleck MP, Chachamovich E, Trentini C. Development and validation of the Portuguese version of the WHOQOL-OLD module. *Rev Saude Publica.* 2006;40(5):785-91
17. Miyamoto ST, Lombardi Junior I, Berg KO, et al.. Brazilian version of the Berg balance scale. *Braz J Med Biol Res.* 2004; 37(9):1411-21.
18. Wells KF, Dillon EK. The sit and reach. A test of back and leg flexibility. *Research Quarterly* 1952; 23:115-8.
19. Innes E. Handgrip strength testing: a review of the literature. *Aust Occup Ther J* 1999;46:120–40.
20. Csuka M, McCarty DJ. Simple method for measurement of lower extremity muscle strength. *Am J Med.* 1985;78(1):77-81.
21. Bohannon RW. Sit-to-stand test for measuring performance of lower extremity muscles. *Percept Mot Skills* 1995;80:163–6.

22. Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, et al.. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med.* 1995;332(9):556-61.
23. Whitney SL, Wrisley DM, Marchetti GF, et al.. Clinical measurement of sit-to-stand performance in people with balance disorders: validity of data for the Five-Times-Sit-to-Stand Test. *Phys Ther.* 2005;85(10):1034-45.
24. Bohannon RW, Schaubert K. Long-term reliability of the timed up-and-go test among community-dwelling elders. *J Phys Ther Sci.* 2005;17(2):93-6.
25. Thrane G, Joakimsen RM, Thornquist E. The association between timed up and go test and history of falls: the Tromso study. *BMC Geriatr.* 2007;7(1):1-7.
26. Beauchet O, Annweiler C, Assal F, et al.. Imagined Time Up & Go test: A new tool to assess higher-level gait and balance disorders in older adults? *Journal of the Neurological Sciences.* 2010;294, 102–106.
27. Podsiadlo D, Richardson S. The timed “Up & Go”: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:142–8.
28. Lamoureux E, Sparrow WA, Murphy A, et al.. The effects of improved strength on obstacle negotiation in community-living older adults. *Gait Posture.* 2003;17(3):273-83.
29. Steffen TM, Hacker TA, Mollinger L. Age-and gender-related test performance in community-dwelling elderly people: Six-Minute Walk Test, Berg Balance Scale, Timed Up & Go Test, and gait speeds. *Phys Ther.* 2002;82(2):128-37.
30. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7.
31. Awad KM, Malhotra A, Barnet JH, Quan SF, Peppard PE. Exercise is associated with a reduced incidence of sleep-disordered breathing. *Am J Med.* 2012;125(5):485-90.
32. Roubenoff R. Sarcopenia and its implications for the elderly. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:S40-47.

33. Martinez-Garcia MA, Campos-Rodriguez F, Catalan-Serra P, et al.. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012. 186:909–16.
 34. Fonseca MI, Pereira T, Caseiro P. Death and disability in patients with sleep apnea - a meta-analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2015; 104(1):58-66.
 35. Neikrug AB, Ancoli-Israel S. Sleep disorders in the older adult – a mini-review. *Gerontology.* 2010; 56: 181–9.
 36. Gallina S, Dispenza F, Kulamarva G, Riggio F, Speciale R. Obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS): effects on the vestibular system. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2010; 30: 281–4.
 37. Kayabasi S, Iriz A, Cayonu M, Cengiz B, Acar A, Boynuegri S, Mujdeci B, Eryilmaz A. Vestibular functions were found to be impaired in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea. *Laryngoscope.* 2015;125(5):1244-8.
 38. Weaver TE, Laizner AM, Evans LK, et al. An instrument to measure functional status outcomes for disorders of excessive sleepiness. *Sleep* 1997;20:835-43
-