



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:  
CIÊNCIAS MÉDICAS  
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Carolina Caruccio Montanari

**Acurácia diagnóstica de questionários para identificar  
apneia do sono em idosos**

Porto Alegre

2015

Carolina Caruccio Montanari  
Orientador: Prof. Dr. Denis Martinez

**Acurácia diagnóstica de questionários para identificar  
apneia do sono em idosos**

Dissertação de mestrado apresentada como requisito para a obtenção do título de mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre  
2015

*Dedico esse trabalho a todos meus  
pacientes idosos.*

*“Não sei se a vida é curta ou longa para nós.  
Mas sei que nada do que vivemos tem  
sentido se não tocarmos o coração das  
pessoas.”*

*Cora Coralina*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço em especial à minha mãe Marisa. Obrigada pela dedicação, amizade, companheirismo, carinho, atenção e alegria. Pela transmissão de valores, fundamentais para a determinação do meu caráter. Por me ensinar a encarar a vida e ir em busca dos meus sonhos. Por acreditar sempre em mim.

Ao meu pai Roberto, em memória, que ilumina os meus pensamentos e se faz presente em seus ensinamentos e no meu coração.

À minha querida família, principalmente aos meus irmãos Roberta e Gabriel, que sempre estão ao meu lado me incentivando e apoiando a seguir em busca dos meus sonhos.

Ao meu amado Everton por entender minhas ausências, pelo carinho e pelo amor fundamental para a concretização deste trabalho.

À Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior pelo estímulo e por acreditar no meu potencial como pesquisadora.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul, ao Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas e ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela possibilidade de estudo e conhecimento.

Ao meu orientador professor Doutor Denis Martinez pela oportunidade de participar do seu grupo de pesquisa, pelo conhecimento transmitido ao longo destes 5 anos e por me mostrar o caminho em busca do conhecimento.

Aos colegas e amigos do Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa em Sono, em especial à Cintia e Martina. Cintia obrigada pela parceria, ensinamentos e por estender tua mão nos momentos de angústia. Martina obrigada pelo carinho, amparo e amizade. Às alunas de iniciação científica Letícia, Daiani, Lauren e Laís pela disposição e auxílio nos projetos.

Aos profissionais do Centro de Pesquisa Clínica. Às queridas Andreia e Eloiza, obrigada pelo atendimento aos pacientes e por recebê-los sempre com atenção, carinho e educação. Aos coletadores Susete e Rodrigo, obrigada pela parceria e pelo excelente trabalho.

Aos meus queridos amigos de outras jornadas que acreditaram e colaboraram para a realização deste sonho. Fabiane, Ana Gabriela, Valdemar e José Luís obrigada pelo apoio principalmente na etapa final deste trabalho.

Por fim, meu sincero agradecimento, a todos os pacientes que passaram por minha trajetória durante o mestrado. A busca de conhecimento através da pesquisa não seria possível sem o comprometimento e participação de vocês.

## RESUMO

**Introdução:** A utilidade de questionários para o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono está bem estabelecida em adultos, mas permanece indefinida em idosos.

**Objetivo:** Avaliar as propriedades preditivas dos questionários mais comumente empregados na população em geral em idosos fisicamente independentes.

**Desenho:** Transversal.

**Local:** Unidade de cuidados primários de saúde pública filiada a hospital universitário.

**Participantes:** Roncadores fisicamente independentes com idade entre 65 a 80 anos cadastrados em um hospital universitário foram abordados por telefone e convidados a participar.

**Métodos:** Os participantes foram submetidos à polissonografia portátil. Sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e negativa, área sob a curva ROC e psicometria clássica foram utilizados para avaliar a precisão e a medição de propriedades diagnósticas de três instrumentos validados para uso na população geral, sendo incerta sua utilização em idosos.

**Resultados:** A amostra de 131 idosos fisicamente independentes, 50% homens, 58% aposentados, foram incluídos. Epworth $>6$  apresentou uma precisão de 61% para identificar IAH $\geq 15$ . Epworth $>10$ , ponto de corte usualmente empregado em adultos, apresentou pior desempenho diagnóstico. Sexo masculino e ser aposentado tiveram menor probabilidade de estarem associados com apneia obstrutiva do sono grave. Para prever IAH $\geq 15$ , a área sob a curva ROC para Epworth $>6$  foi significativa, mas não para STOP-bang $>2$  e Atenas $>5$ . Na regressão logística para prever IAH $\geq 15$ , controlando para diversos fatores, apenas Epworth $>6$  e Atenas $>5$  permaneceram significativas no modelo.

**Conclusão:** Em idosos independentes, uma escala de sonolência de Epworth com ponto de corte de 6 tem melhor desempenho diagnóstico do que questionários comumente empregados para prever um IAH $\geq 15$ .

**Palavras-chave:** apneia do sono, apneia obstrutiva do sono, triagem para apneia do sono, idoso, sensibilidade e especificidade.

## ABSTRACT

**Background:** The usefulness of questionnaires for diagnosis of sleep apnea is well established in adults, but remains undefined in the elderly population.

**Objective:** To evaluate the predictive properties of the most commonly employed questionnaires in physically independent elderly people from the general population.

**Design:** Cross-sectional.

**Setting:** Public health primary care unit affiliated to university hospital.

**Participants:** Physically independent snorers aged 65 to 80 years adscript to a university hospital were approached by telephone and invited to participate.

**Measurements:** Participants underwent portable polysomnography. Sensitivity, specificity, positive and negative likelihood ratios, area under the ROC curve, and classical psychometrics were used to assess diagnostic accuracy and measurement properties of three validated instruments for use in the general population, making their usability in elderly populations uncertain.

**Results:** A sample of 131 independently-living elderly people, 50% male, 58% retired, was included. For identifying  $AHI \geq 15$ , an  $Epworth > 6$  had an accuracy of 61%.  $Epworth > 10$ , the usually employed cut-off point in adults, had poorer diagnostic performance. Male gender and retirement were protective of more severe OSA. For predicting  $AHI \geq 15$ , the area under the ROC curve for  $Epworth > 6$  was significant, but not for  $STOP-Bang > 2$  and  $Athens > 5$ . In logistic regression to predict  $AHI \geq 15$ , after controlling for several confounders,  $Epworth > 6$ , and  $Athens > 5$  were the only variables that remained significant in the model.

**Conclusion:** In independent elderly, an Epworth sleepiness scale cut-point of 6 has better diagnostic performance than commonly employed questionnaires to predict an  $AHI \geq 15$ .

**Keywords:** Sleep apnea, Obstructive sleep apnea, Sleep apnea screening, Elderly, Sensitivity and specificity.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da busca dos artigos .....	16
Figura 2. Marco conceitual esquemático .....	17
Figura 3. Pirâmide da população brasileira por sexo, segundo grupos de idade, no ano de 2000 .....	18
Figura 4. Pirâmide da população brasileira por sexo, segundo grupos de idade, no ano de 2015 .....	19
Figura 5. Gráfico da taxa de fecundidade total do Brasil e de Rondônia do ano de 2000 a 2030 .....	20
Figura 6. Gráfico da taxa de mortalidade brasileira do ano de 2000 a 2030 .....	20
Figura 7. Gráfico da expectativa de vida ao nascer do ano de 2000 a 2030.....	20
Figura 8. Projeção da prevalência da população brasileira por sexo, segundo grupos de idade, no ano de 2030.....	21
Figura 9. Desenho esquemático da faringe.....	23
Figura 10. Desenho esquemático do fluxo e traçado de ar durante a respiração .....	24
Figura 11. Corte transversal de imagem de ressonância magnética da via aérea superior .....	25
Figura 12. Imagem tridimensional da via aérea superior.....	25
Figura 13. Foto de uma polissonografia do sono de noite inteira.....	28
Figura 14. Desenho esquemático de polissonografia portátil do tipo III .....	29
Figura 15. Gráfico de sensibilidade e especificidade do Epworth comparado a outras avaliações de sonolência .....	31
Figura 16. Curva de mortalidade de idosos com e sem sonolência .....	32

Figura 17. Representação Bland e Altman entre o escore do Epworth do idoso e do cuidador .....	34
Figura 18. Média de latência de sono e horas após término da polissonografia por condição de tratamento.....	37
Figura 19. Percentagem de pessoas com IAH>5, de acordo com gênero e idade ...	39
Figura 20. Sobrevivência estimada de indivíduos com IAH<30, 30-50 e >50. ....	43
Figura 21. Mortalidade cumulativa entre idosos tratados e não tratados com e sem apneia obstrutiva do sono .....	45
Figura 22. Desenho esquemático demonstrando o modo de ação do CPAP. ....	46
Figura 23. Imagens sagital média da via aérea superior.....	46
Figura 24. Desenho esquemático demonstrando o modo de ação do aparelho intraoral de avanço mandibular. ....	49
Figura 25. Imagens de ressonância magnética das vias aéreas superiores e reconstruções volumétricas da via aérea .....	49
Figura 26. IAH inicial e IAH com aparelho intraoral.....	50

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Classificação da apneia obstrutiva do sono conforme a Academia Americana de Medicina do Sono.....	26
Quadro 2. Critérios diagnósticos para a síndrome da apneia obstrutiva do sono no adulto .....	27
Quadro 3. JNC-7. Causas identificáveis de hipertensão .....	41

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AIO</b>	Aparelho intraoral
<b>CPAP</b>	Continuous positive airway pressure
<b>IAH</b>	Índice de apneia e hipopneia
<b>IDR</b>	Índice de distúrbio respiratório
<b>IC</b>	Intervalo de confiança
<b>OR</b>	Odds ratio
<b>RERA</b>	Respiratory effort-related arousal

# SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	15
2 REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA .....	16
2.1 ESTRATÉGIAS DE BUSCAS.....	16
2.2 MARCO CONCEITUAL DO ESTUDO.....	17
2.3 ENVELHECIMENTO .....	18
2.4 APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO .....	22
2.4.1 Definição .....	22
2.4.2 Diagnóstico.....	28
2.4.3 Questionários de avaliação de sintomas de apneia do sono.....	30
2.4.3.1 Escala de sonolência de Epworth.....	30
2.4.3.2 STOP-Bang .....	35
2.4.3.3 Escala de insônia de Atenas .....	36
2.4.4 Prevalência.....	38
2.4.5 Consequências.....	40
2.4.6 Mortalidade.....	43
2.4.7 Tratamento .....	45
2.4.7.1 CPAP.....	45
2.4.7.2 Aparelho intraoral .....	48
2.4.7.3 Outros tratamentos.....	50
2.5 STARD .....	51
3 JUSTIFICATIVA .....	52

4 HIPÓTESE CONCEITUAL .....	53
5 OBJETIVOS .....	54
5.1 GERAL .....	54
5.2 ESPECÍFICOS .....	54
REFERÊNCIAS .....	55
ARTIGO EM INGLÊS .....	80
CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	105
APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO APROVADO.....	106
APÊNDICE 2 – ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH .....	109
APÊNDICE 3 – QUESTIONÁRIO STOP-BANG.....	110
APÊNDICE 4 – ESCALA DE INSÔNIA DE ATENAS .....	111
APÊNDICE 5 - STARD.....	112

## 1 INTRODUÇÃO

Apneia obstrutiva do sono (AOS) é um distúrbio comum caracterizado por episódios repetitivos de apneia e hipopneia durante o sono.[1] A maioria das pessoas apresentam alguns destes eventos a cada noite, mas apenas um índice de apneia-hipopneia (IAH) acima de 5 eventos por hora é considerado clinicamente relevante. Os idosos são mais propensos a ter AOS fazendo com que alguns autores proponham um limite de 10 eventos por hora como normal.[2] Um estudo epidemiológico relata IAH maior que 5 eventos por hora em 95% dos homens e mulheres com 70 anos ou mais.[3] A coexistência de obesidade, hipertensão arterial, diabetes mellitus, acidente vascular cerebral faz a AOS ser mais ameaçadora em idosos.[4]

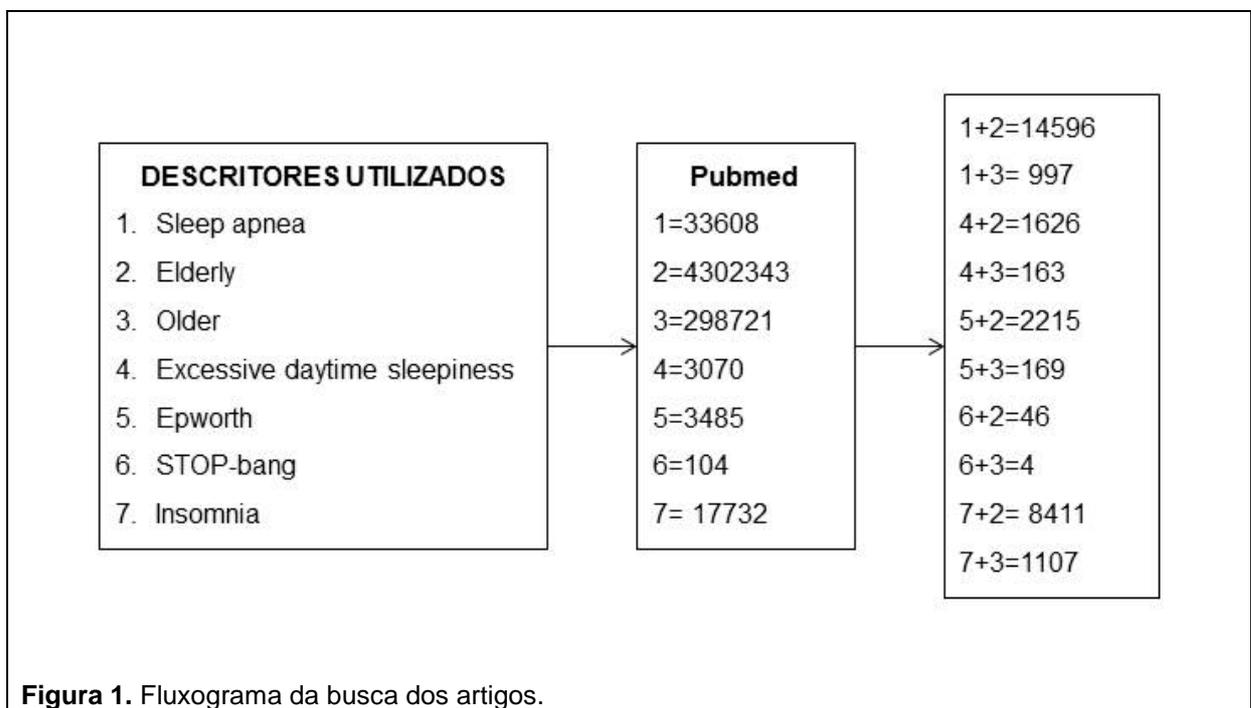
Apesar de ser um problema de saúde pública[5, 6], a AOS permanece subdiagnosticada.[7] As explicações para a exclusão da AOS da rotina de avaliação médica são o custo e a dificuldade de acesso para realizar a polissonografia.[8] Os questionários têm sido propostos como instrumentos de baixo custo para rastrear pessoas que poderiam necessitar de um exame de polissonografia. Três instrumentos principais são usados para avaliar o risco para a AOS[9] e seus principais sintomas.[10,11] Sonolência[12] e insônia[13] são os sintomas mais comuns de AOS, mas cerca de um quarto dos pacientes são assintomáticos.[11] Os instrumentos foram concebidos para serem utilizados na população em geral, tornando a sua utilização em populações idosas incerta.

Um ensaio clínico randomizado de terapia para AOS em curso pelo nosso grupo de pesquisa observou a necessidade de rastreio de AOS em idosos. A falta de critérios bem definidos para a previsão de AOS neste grupo etário representa um desafio na execução do estudo. A alta probabilidade prévia e a mesma prevalência em ambos os sexos fazem critérios como idade e sexo serem desnecessários para o diagnóstico da AOS em idosos. O presente estudo foi realizado para avaliar as propriedades de previsão dos instrumentos mais comumente empregados na população geral em idosos fisicamente independentes.

## 2 REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

### 2.1 ESTRATÉGIAS DE BUSCAS

A revisão da literatura está focada nos aspectos relacionados ao rastreamento da apneia obstrutiva do sono em idosos através de instrumentos. A busca dos artigos foi realizada entre setembro e novembro de 2015 na base de dados Pubmed. Para a estratégia de busca, utilizaram-se os descritores e combinações descritas na Figura 1.

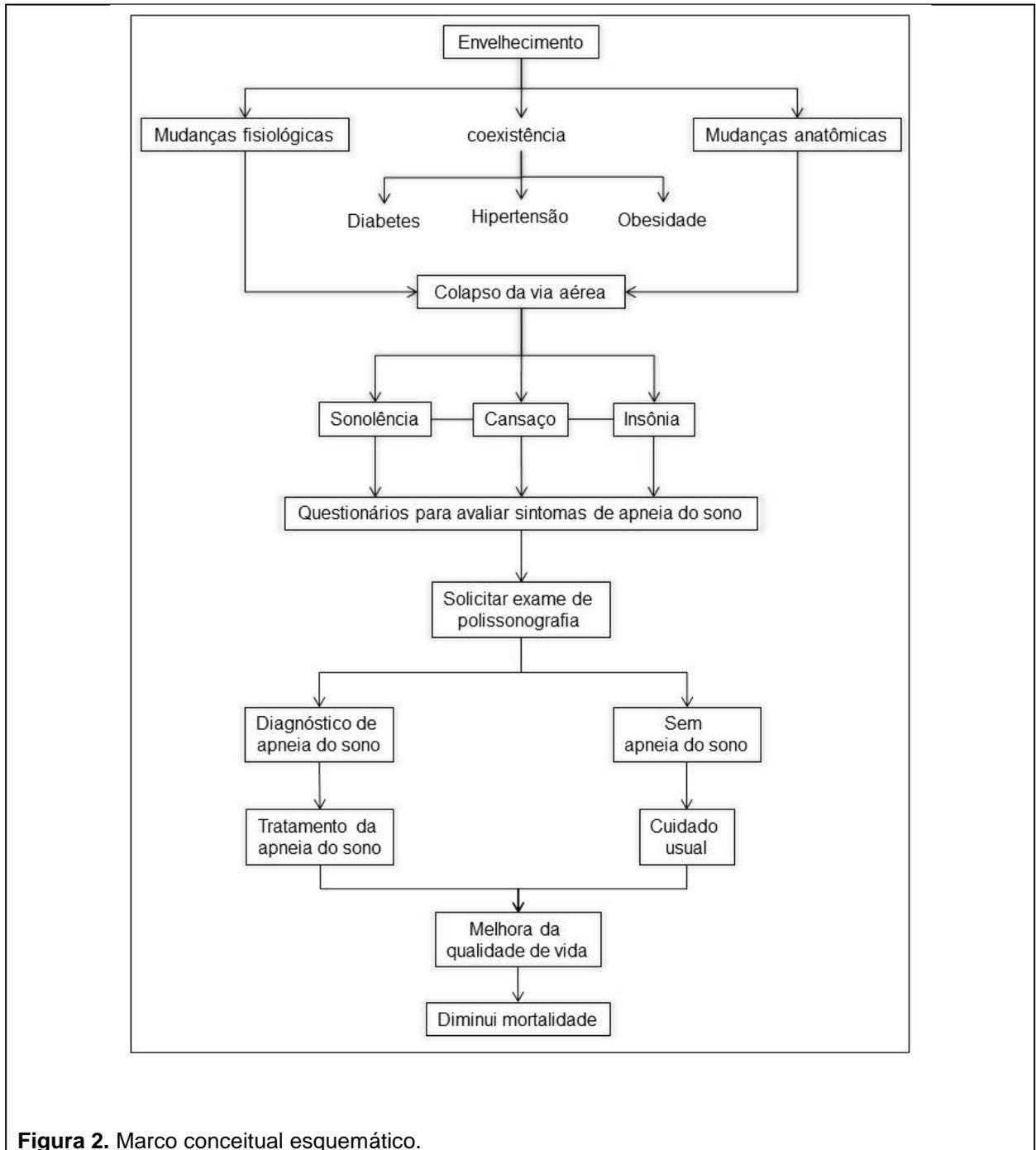


Foram incluídos estudos com população de idosos com idade entre 65 e 80 anos entrevistados através de questionários que avaliam o risco para apneia obstrutiva do sono ou com critério diagnóstico da doença confirmado por polissonografia domiciliar ou em laboratório do sono. Estudos em inglês, espanhol e português foram considerados. Foram excluídos estudos com amostras constituídas por: crianças ou adultos, indivíduos com anomalias craniofaciais, distúrbios neuromusculares ou apneia central. Cartas comentadas, resumos de congressos e opiniões de especialistas não foram consideradas.

Uma busca na literatura cinza foi realizada usando o *Google scholar*. Estudos conhecidos pela autora e de relevância para o estudo, que não retornaram na busca no Pubmed, foram incluídos.

## 2.2 MARCO CONCEITUAL DO ESTUDO

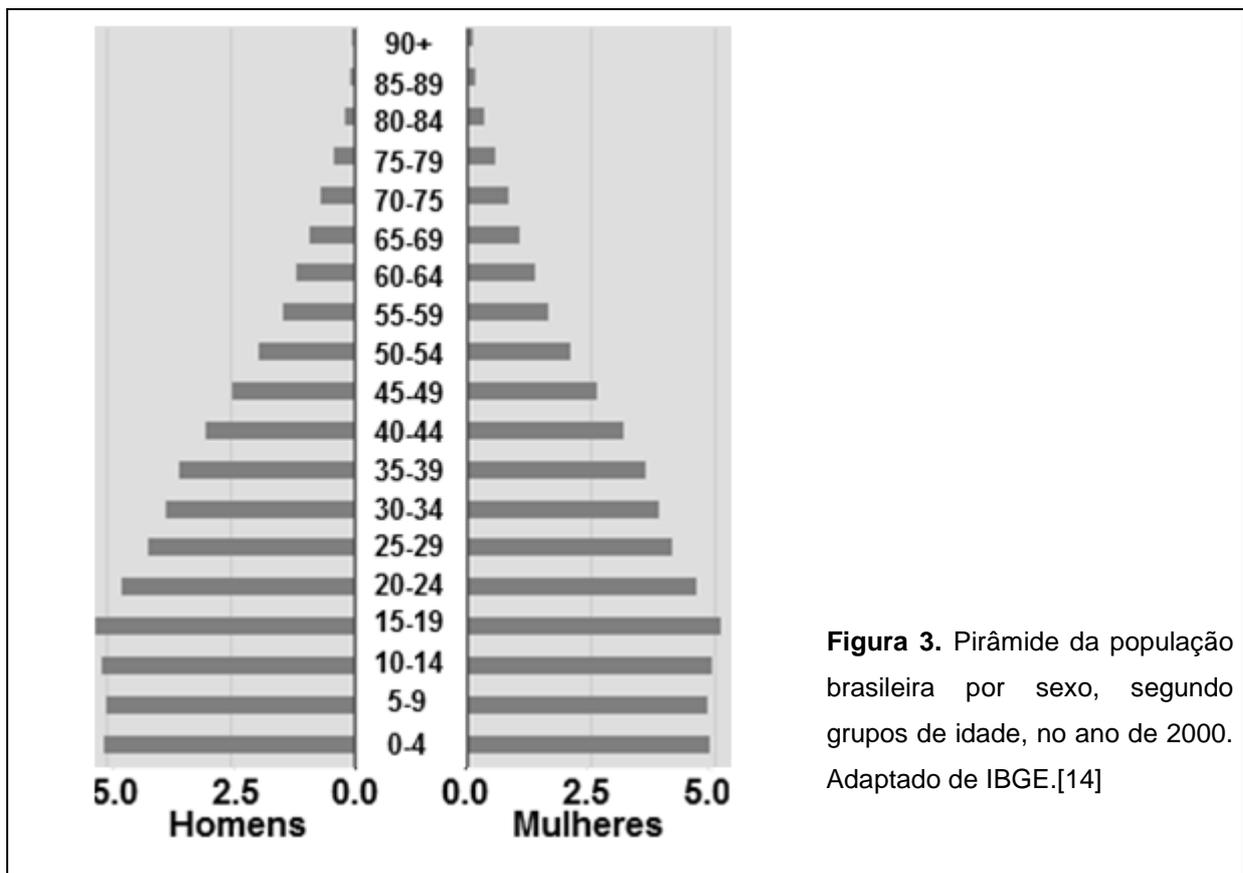
A Figura 2 apresenta o marco conceitual do estudo. Este esquema foi desenvolvido com o objetivo de elencar, explicitar e articular a base teórica pertinente ao processo e contexto do estudo.



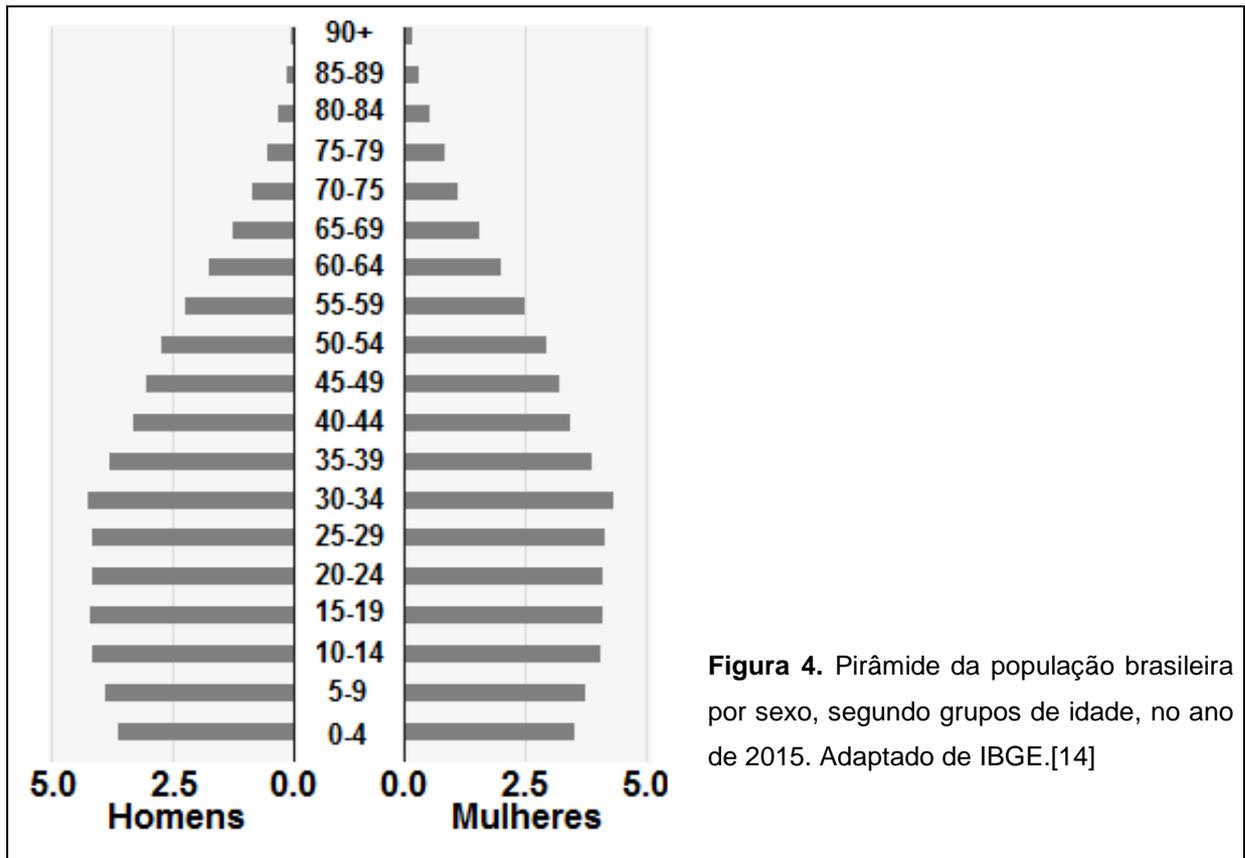
**Figura 2.** Marco conceitual esquemático.

### 2.3 ENVELHECIMENTO

O envelhecimento populacional é uma realidade mundial. No Brasil, a população de idosos está crescendo e envelhecendo a cada ano. A Figura 3 mostra a distribuição etária da população brasileira por sexo, segundo faixas de idade, no ano de 2000. Observa-se que a população representada pela base da pirâmide, era a faixa etária mais prevalente.[14]

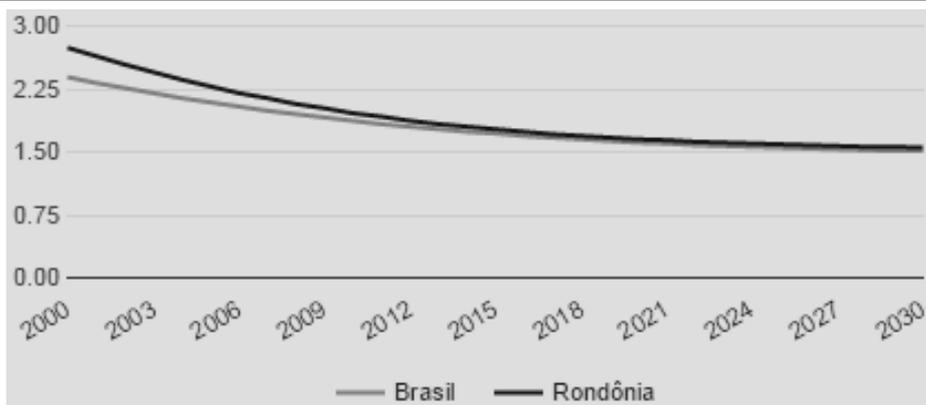


Em quinze anos, devido aos avanços nos cuidados de saúde, melhora das condições sanitárias e maior facilidade de se realizar planejamento familiar, a situação se modificou, levando ao aumento da porcentagem de idosos. Em 2000, aproximadamente 8% da população brasileira eram idosos. Atualmente, existem cerca de 18 milhões de idosos, aproximadamente 14% da população (Figura 4).

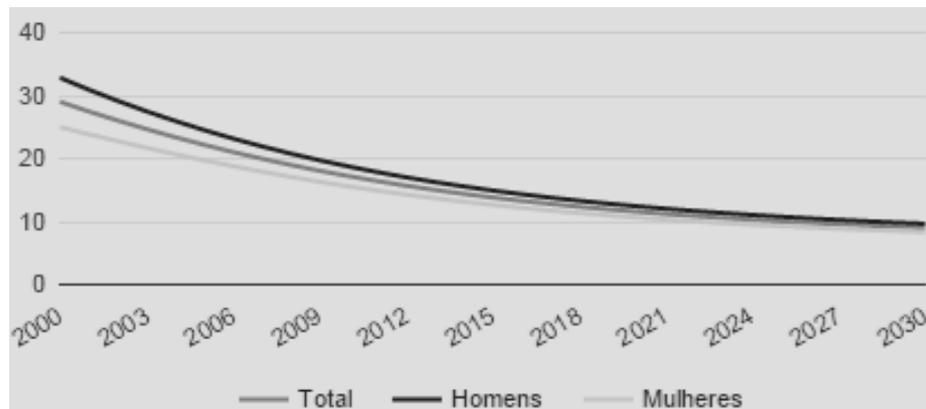


Comparando a pirâmide do ano 2000 com a de 2015, nota-se um alargamento do centro da pirâmide, que se estende para o topo, representado pelas faixas etárias mais avançadas, explicado pela queda da fecundidade (Figura 5) e da mortalidade (Figura 6) e pelo aumento da expectativa de vida ao nascer (Figura 7).[15-17]

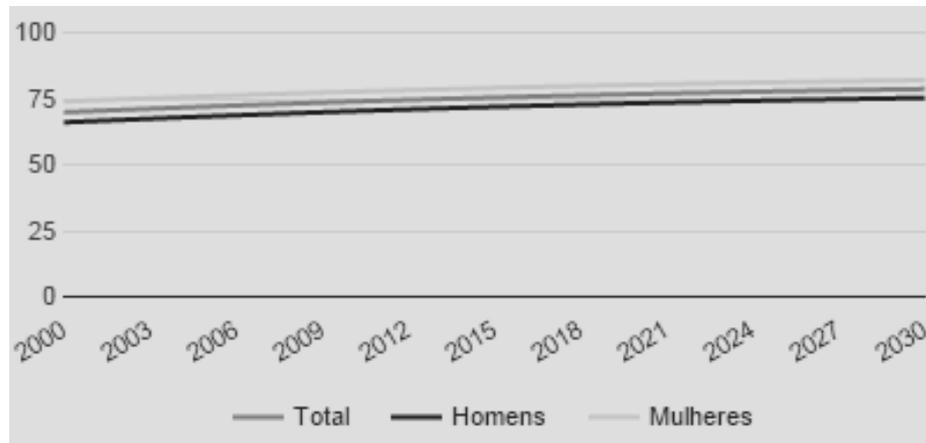
Segundo projeções do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)[18], estima-se que em 2030 existam mais idosos que crianças (Figura 8). Há uma grande preocupação quanto aos desafios que o Brasil enfrentará nas próximas décadas, devido ao acelerado processo de envelhecimento populacional.



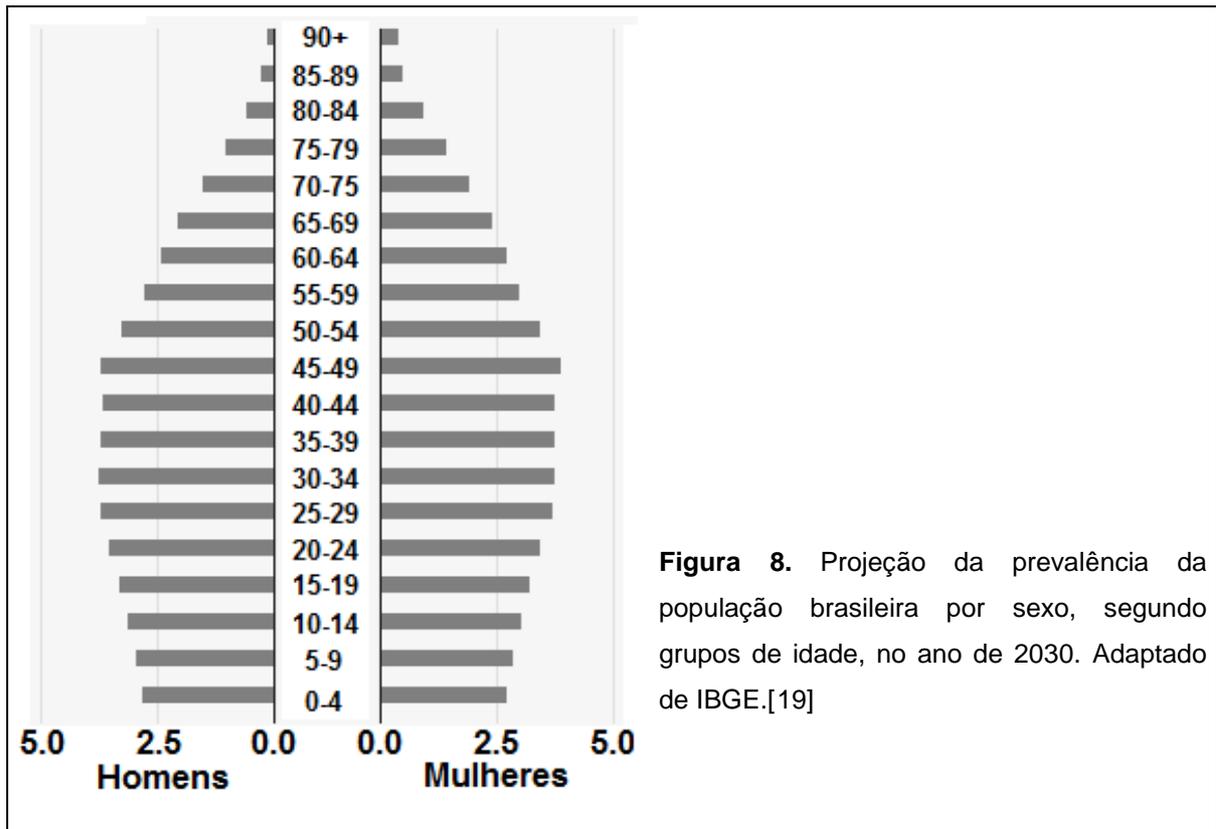
**Figura 5.** Gráfico da taxa de fecundidade total do Brasil e de Rondônia do ano de 2000 a 2030. Adaptado de IBGE.[2]



**Figura 6.** Gráfico da taxa de mortalidade brasileira do ano de 2000 a 2030. Adaptado de IBGE.[2]



**Figura 7.** Gráfico da expectativa de vida ao nascer do ano de 2000 a 2030. Adaptado de IBGE.[2]



**Figura 8.** Projeção da prevalência da população brasileira por sexo, segundo grupos de idade, no ano de 2030. Adaptado de IBGE.[19]

No processo natural de envelhecimento ocorrem alterações anatômicas e fisiológicas. Mudanças nos padrões de sono e vigília, relacionados à idade, podem ocorrer devido a uma interação entre ritmos circadianos, processos homeostáticos e comorbidades.[20] Ocorrem alterações relevantes na estrutura do sono, incluindo diminuição no tempo total de sono e eficiência do sono.[21] Aproximadamente 50% dos idosos apresentam relatos de problemas do sono, tornando-se comuns queixas de sonolência e dificuldade em dormir naqueles com idade mais avançada.[22]

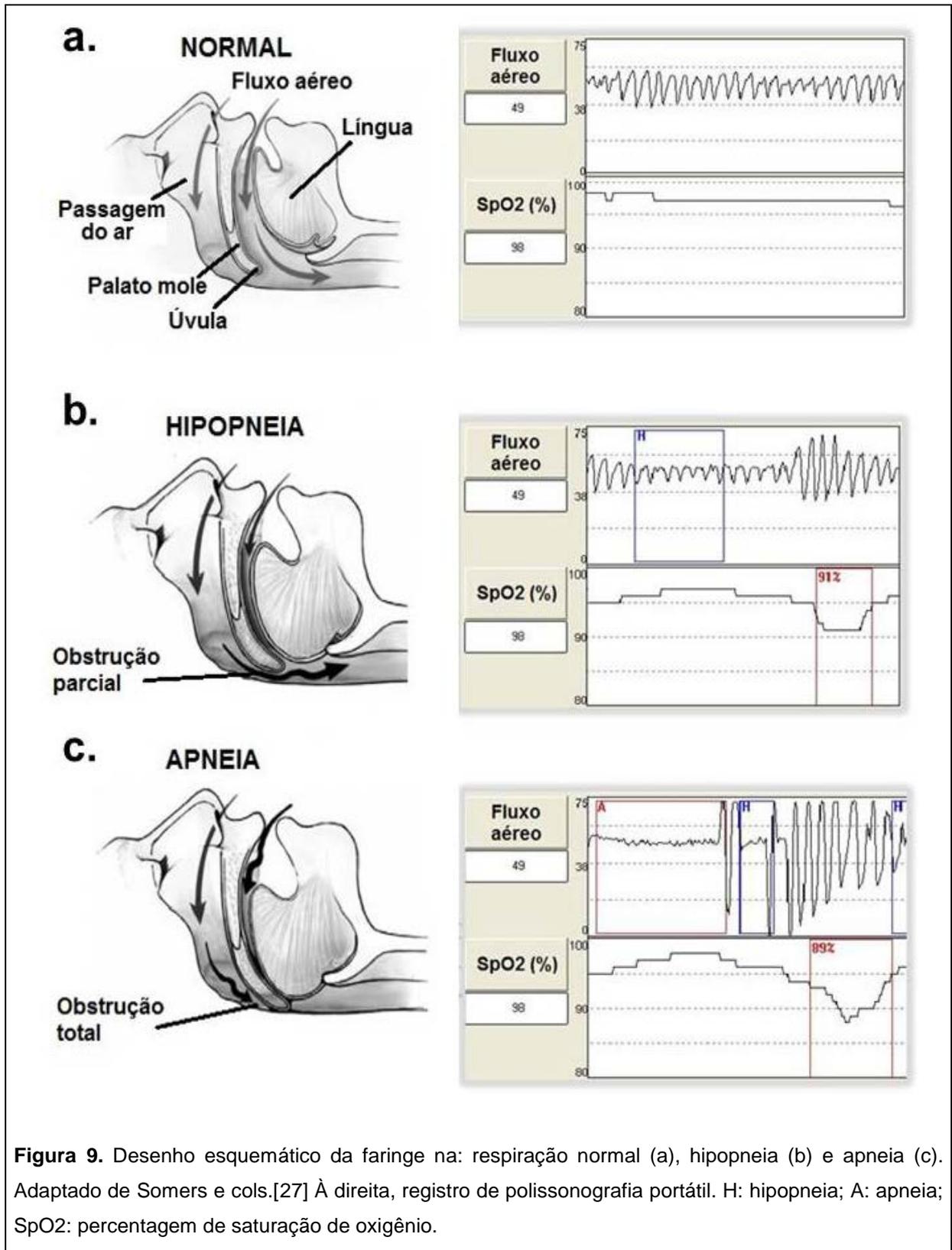
O aumento da expectativa de vida traz uma série de desafios, destacando-se o aumento das doenças e a maior demanda por cuidados e serviços de saúde. Como veremos, as alterações do sono, principalmente a apneia obstrutiva do sono, em idosos, representa um indicador incontestável de risco e implica em aumento expressivo de mortalidade nesta faixa etária.

## 2.4 APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

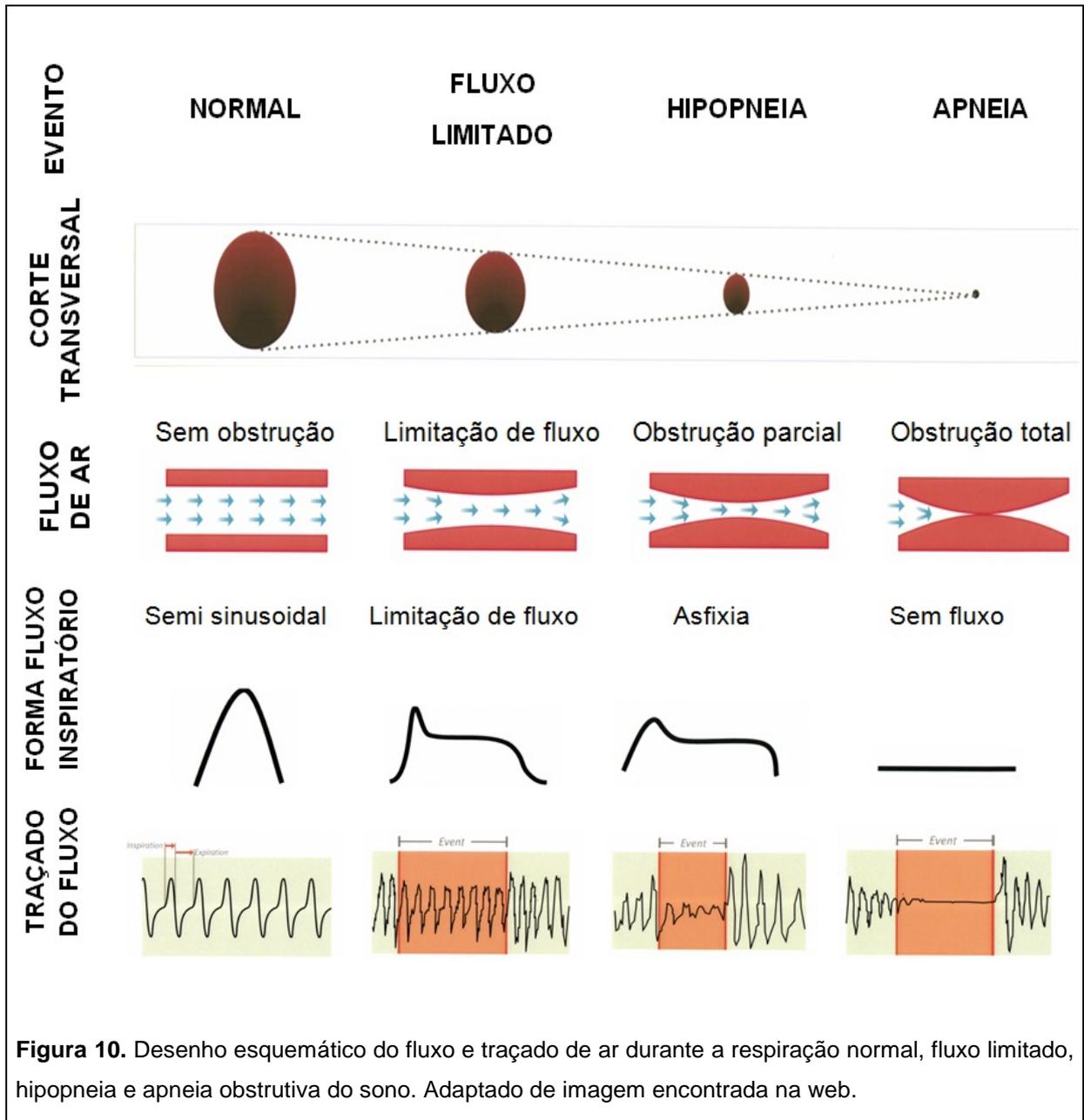
### 2.4.1 Definição

A apneia obstrutiva do sono é uma doença caracterizada pela obstrução parcial (hipopneia) ou total (apneia) do fluxo de ar na via aérea superior durante o sono.[23,24] É causada devido ao colapso da via aérea superior, mais precisamente próximo à faringe.[25] A hipopneia é a redução de cerca de 50% do fluxo aéreo acompanhado de dessaturação de oxigênio maior que 3% e/ou evidência de despertares no eletroencefalograma. A apneia é definida pela obstrução total do fluxo aéreo para os pulmões por pelo menos 10 segundos.[26]

A Figura 9 apresenta um desenho esquemático que exemplifica a respiração em cada situação: a. respiração normal; b. hipopneia, com obstrução parcial da via aérea; e c. apneia, com obstrução total da via aérea. À direita, para cada situação, há um registro de polissonografia portátil. Os registros foram feitos por nosso grupo de pesquisa e demonstram como se apresenta o registro polissonográficos em cada estado.

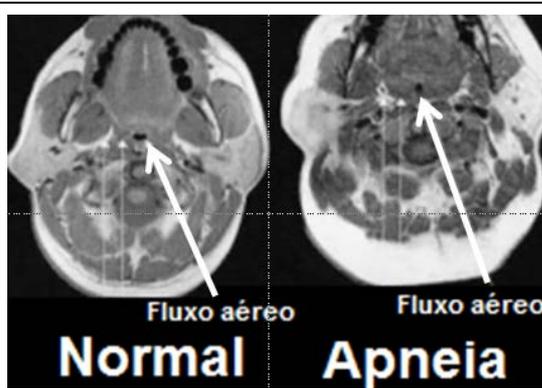


A obstrução da via aérea durante a apneia obstrutiva do sono provoca asfixia ou ausência de fluxo inspiratório, seguido de dessaturação de oxigênio (Figura 10).

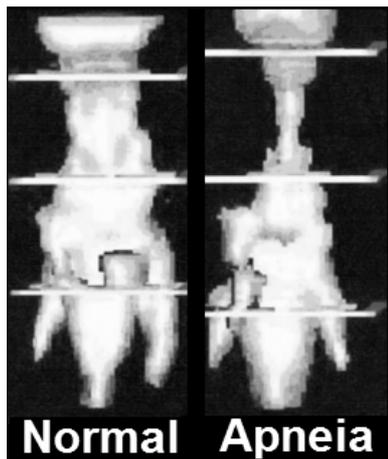


Os possíveis mecanismos que envolvem a patogênese da apneia obstrutiva do sono são provocados pelo colapso e/ou complacência dos tecidos das paredes da faringe devido a/ao: a) maior volume das paredes laterais da faringe, língua e tecidos moles[28, 29]; b) redução da atividade dos músculos abdutores da faringe na transição da vigília para o sono[30]; c) diminuição da luz da faringe[31]; d) diminuição do volume de reserva expiratória pulmonar[32]; e) instabilidade do controle ventilatório[33]; e f) deslocamento de líquidos das pernas em direção ao pescoço no decúbito dorsal.[14]

O colapso da luz da faringe está demonstrado nas Figuras 11 e 12. Outros fatores como os anatômicos, incluindo, alterações na estrutura craniofacial[34, 35], e os genéticos[36, 37], também, têm sido propostos como fatores de risco envolvidos na patogênese da apneia obstrutiva do sono.



**Figura 11.** Corte transversal de imagem de ressonância magnética da via aérea superior em situação normal (à esquerda) e em situação de apneia obstrutiva do sono (à direita). Adaptada de Schwab et al.[36]



**Figura 12.** Imagem tridimensional da via aérea superior em situação normal (à esquerda) e em situação de apneia do sono (à direita). Adaptada de Schwab et al.[28]

A gravidade da apneia obstrutiva do sono é classificada de acordo com o índice de apneia e hipopneia (IAH). Obtêm-se o IAH dividindo o número total de episódios de apneias e hipopneias pelo número total de horas de sono.

Outro critério diagnóstico para apneia obstrutiva do sono inclui os despertares esforço respiratório-relacionados (*Respiratory effort-related arousal, RERA*), devido à maior resistência das vias aéreas superiores. Nos RERAs não se observa dessaturação de oxigênio. Somando os eventos de apneia, hipopneia e RERAs e dividindo pelo tempo total de sono obtêm-se o índice de distúrbio respiratório (IDR). O Quadro 1 apresenta a classificação da gravidade da apneia obstrutiva do sono conforme a Academia Americana de Medicina do Sono.[38]

**Quadro 1.** Classificação da apneia obstrutiva do sono conforme a Academia Americana de Medicina do Sono.[38]

Classificação	IAH ou IDR
Normal	<5 eventos por horas de sono
Leve	5-14 eventos por horas de sono
Moderada	15-29 eventos por horas de sono
Grave	≥ 30 eventos por horas de sono

Chama-se de síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono a ocorrência de eventos de apneias e hipopneias do sono somados aos sinais e sintomas expostos no Quadro 2.[38]

**Quadro 2.** Critérios diagnósticos para a síndrome da apneia obstrutiva do sono no adulto. Adaptado da referência.[38]

**Critérios (1 + 2 + 4) ou (3 + 4)**

**1. No mínimo uma das seguintes queixas:**

- a. episódios involuntários de sono durante a vigília;
- b. sonolência excessiva diurna;
- c. sono não reparador;
- d. fadiga;
- e. insônia;
- f. acordar com pausas respiratórias, engasgos ou asfixia;
- g. relato de ronco alto e/ou pausas respiratórias no sono por observador.

**2. Polissonografia:** IAH igual ou maior que cinco eventos por hora de sono com evidência de esforço respiratório durante todo ou parte de cada evento.

**3. Polissonografia:** IAH igual ou maior que 15 eventos por hora de sono com evidência de esforço respiratório durante todo ou parte de cada evento.

**4.** O distúrbio não pode ser melhor explicado por outro distúrbio do sono, doenças médicas ou neurológicas, uso de medicações ou distúrbio por uso de substâncias.

Os conceitos e classificações apresentados acima são aplicados à população geral, sem distinção de idade. As alterações fisiológicas do envelhecimento, associadas às comorbidades, podem desencadear ou agravar a apneia obstrutiva do sono. O efeito desse mecanismo em idosos ainda está em investigação sendo necessário acumular mais evidências.

### 2.4.2 Diagnóstico

A suspeita da apneia obstrutiva do sono inicia durante a anamnese e exame físico. A avaliação clínica, com o objetivo de identificar pacientes com a doença, é uma ferramenta importante, porém insuficiente para o diagnóstico.[39]

A polissonografia de noite inteira é a ferramenta padrão para o diagnóstico.[40] Os estágios do sono são identificados através do monitoramento do eletroencefalograma, eletro-oculograma e eletromiograma. A polissonografia inclui a gravação de uma derivação de eletrocardiograma. O esforço respiratório é medido por pletismografia indutiva e cânula nasal. A saturação de oxigênio é avaliada por oxímetro de pulso (Figura 13).

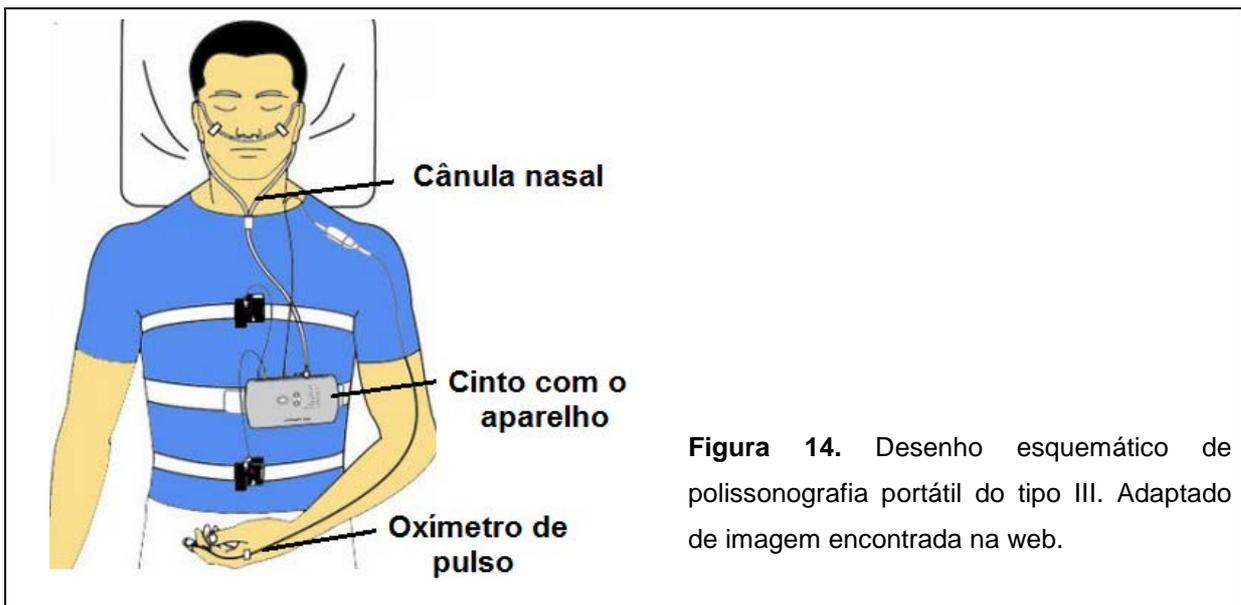


**Figura 13.** Foto de uma polissonografia do sono de noite inteira. Adaptado de imagem encontrada na web.

A polissonografia requer que o indivíduo passe uma noite com o aparelho que irá registrar o número de pausas respiratórias por horas de sono. Por vezes, tem de ser realizado mais de uma vez devido ao efeito da variabilidade entre exames.[41] É um exame que requer longas listas de espera nos laboratórios do sono, principalmente em nível de saúde pública, e elevados custos.[42] Estes fatores dificultam o acesso ao exame e fazem com que a doença continue subdiagnosticada.[43]

Para sanar essas questões, alternativas com melhor custo-efetividade para substituir a polissonografia usual estão sendo avaliadas. Desde a década de 90, exames de polissonografia portátil têm sido testados como métodos de triagem ambulatorial para pacientes com suspeita de apneia obstrutiva do sono.[44] A polissonografia portátil é simples e confortável. No momento da consulta, os

pacientes são instruídos sobre como colocar os sensores e usar o equipamento e realizam o exame em sua própria casa. O exame é feito com um monitor do tipo III que apresenta um sensor de posição, um transdutor de pressão e um oxímetro de pulso. O aparelho é ajustado no peito do paciente usando um cinto, uma cânula nasal é utilizada para gravar o fluxo de ar e ronco e o oxímetro de pulso grava tanto saturação de oxigênio quanto a frequência cardíaca (Figura 14).



**Figura 14.** Desenho esquemático de polissonografia portátil do tipo III. Adaptado de imagem encontrada na web.

Em 2003, a Academia Americana de Medicina do Sono publicou o estudo [45] que avaliou a utilização de monitores portáteis para diagnóstico de apneia obstrutiva do sono. O estudo identificou que o monitor portátil do tipo III parece ser capaz de identificar principalmente IAH superior a 15. Em 2009, o estudo realizado por nosso grupo de pesquisa [46] realizou a validação da utilização da polissonografia portátil com monitor do tipo III para o diagnóstico da apneia obstrutiva do sono. Em idosos, a utilização de polissonografia portátil foi testada e comprovada como alternativa eficaz para o diagnóstico da apneia obstrutiva do sono.[47, 48] Nestes indivíduos, quando realizada avaliação clínica completa, incluindo histórico do sono, é possível identificar com maior precisão a apneia obstrutiva do sono grave.[49]

O registro da oximetria noturna é uma ferramenta barata e disponível que auxilia na identificação da apneia obstrutiva do sono.[50] Foi testada em idosos com alteração funcional ou cognitiva e apresentou-se como uma maneira fácil de rastreamento da doença. Nesses casos, quando indisponível polissonografia convencional, pode

ser o primeiro recurso para exclusão de casos com apneia do sono moderada a grave.[51]

Idosos com diagnóstico de apneia obstrutiva do sono apresentam maior incidência de utilização de cuidados de saúde.[52] O diagnóstico precoce da doença pode reduzir a utilização de cuidados de saúde destes pacientes gerando menores custos para os cofres públicos. Os questionários de sono validados têm sido utilizados durante as consultas clínicas como método de fácil aplicação para a triagem de casos suspeitos de apneia obstrutiva do sono.

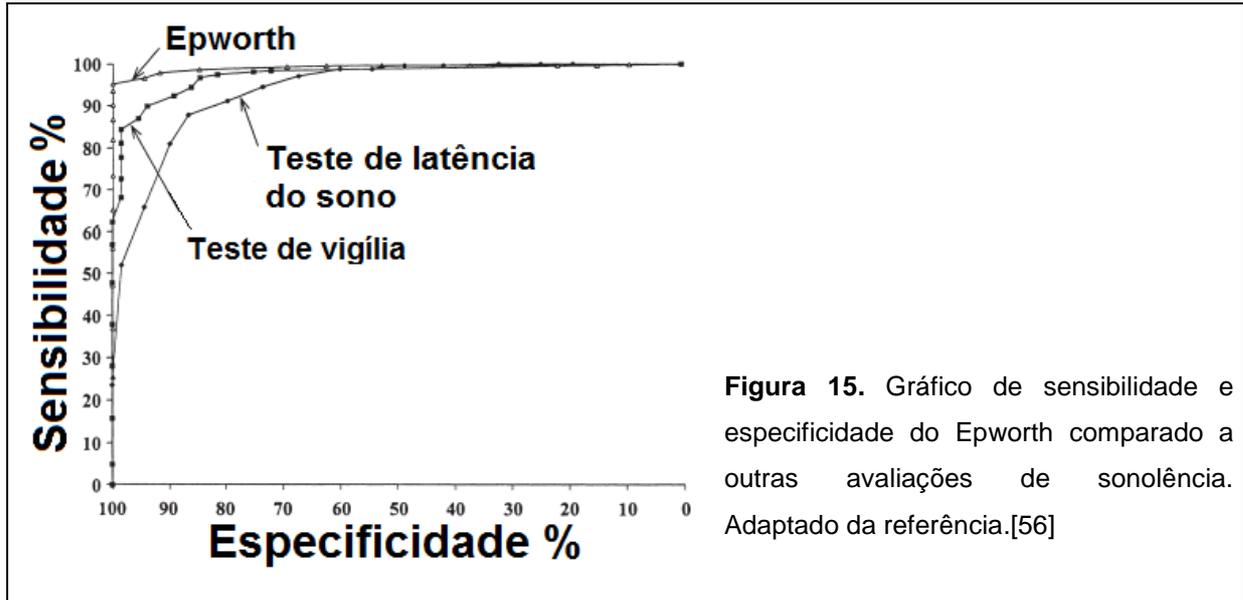
Através de pesquisas em andamento do nosso grupo de pesquisa percebeu-se a necessidade de rastreio de apneia obstrutiva do sono entre os idosos, tanto para a pesquisa de terapias específicas quanto para o tratamento da doença. Os questionários existentes para triagem de casos suspeitos foram desenvolvidos para a população geral. Inexistem critérios definidos para a previsão de apneia do sono em idosos.

### **2.4.3 Questionários de avaliação de sintomas de apneia do sono**

#### **2.4.3.1 Escala de sonolência de Epworth**

Em 1991, Murray Johns, em Melbourne, na Austrália, validou a escala de sonolência de Epworth (Epworth, APÊNDICE 2) em estudo com polissonografia de noite inteira.[53] Em 2009, o Epworth foi traduzido e validado para a língua portuguesa.[54] O questionário avalia sonolência excessiva diurna (sonolência), um dos sintomas que compõe a apneia obstrutiva do sono. Apresenta um escore máximo de 24 pontos, indicando sonolência valores acima de 10 para a população geral. Pode ser aplicado para avaliar a melhoria da sonolência antes e depois da administração de algum tratamento.[55]

Em 2000, Johns [56] comparou a sensibilidade e a especificidade do Epworth com outras medidas similares que avaliam sonolência. O Epworth apresentou melhor desempenho, alta sensibilidade (94%) e alta especificidade (100%) (Figura 15).



Em 2012, Beaudreau et al. [57] avaliaram em idosos a confiabilidade e a validade dos questionários: 1. Pittsburgh, que avalia a qualidade do sono; e 2. Epworth. Tanto Pittsburgh, quanto Epworth, foram internamente consistentes, porém, válidos somente para identificar problemas do sono auto-relatados em mulheres idosas. Este estudo não incluiu uma população diversificada de idosos e não utilizou polissonografia para o diagnóstico da apneia obstrutiva do sono.

Em 2015, Sforza et al. [58] avaliaram os fatores que explicam a ocorrência da sonolência em idosos através do Epworth. Apenas 15% dos idosos apresentaram sonolência e a média de pontuação no Epworth foi  $5,7 \pm 5,6$  pontos, aumentando conforme a gravidade da apneia obstrutiva do sono ( $P < 0,001$ ). Houve fraca associação entre a pontuação do Epworth e o IAH. Os preditores mais significativos para a ocorrência de sonolência foram sexo masculino e depressão.

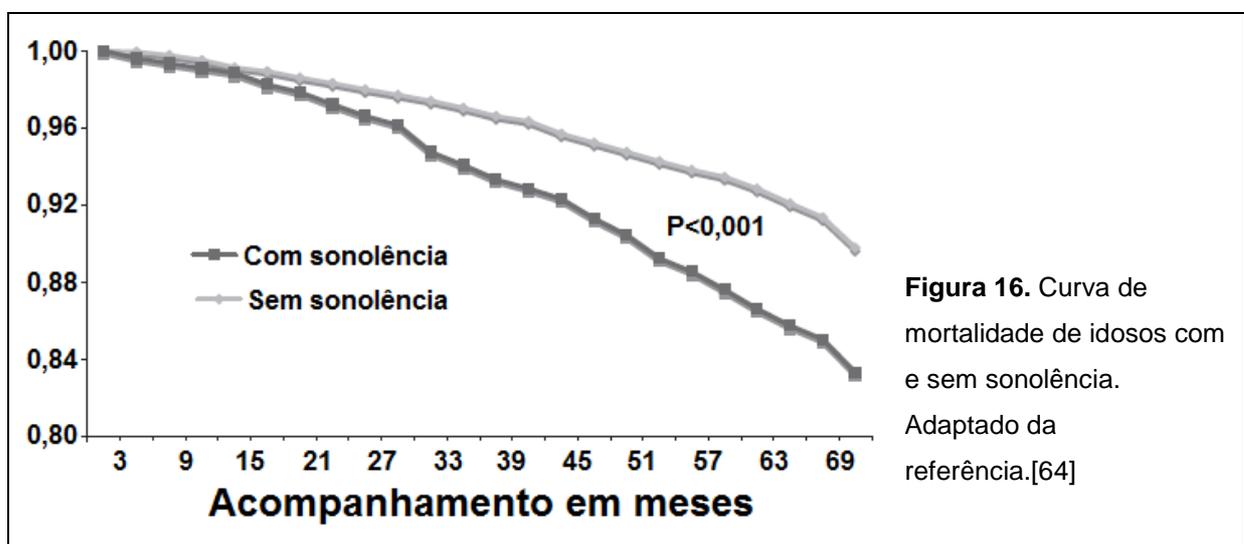
Existem estudos controversos sobre a relação da sonolência com a apneia obstrutiva do sono. O estudo de Stepnowsky et al. [59] demonstrou uma forte relação entre o sintoma e a doença, enquanto o estudo de Martínez-García et al.[60] observou que a presença de apneia obstrutiva do sono com ou sem sonolência apresenta fraco impacto sobre a qualidade de vida dos idosos.

Alterações do sono são associadas a risco de quedas em homens idosos.[61] Elevado risco de quedas em idosos apresentam um sério problema dadas as suas consequências. Além dos fatores de risco conhecidos como fraqueza, distúrbios de equilíbrio e marcha, redução da visão, alteração postural, a apneia obstrutiva do sono pode ser considerada, também, um fator de risco para quedas. Um estudo

transversal de base populacional realizado entre 2001 e 2008 e publicado em 2015 por Harley e cols. [62] relacionou a sonolência com o risco de queda em idosos. Foram avaliadas 367 mulheres e 451 homens com média de 73 anos, 14% das mulheres e 16% dos homens apresentaram sonolência no Epworth. O estudo identificou que mulheres sonolentas apresentam duas vezes maior risco de queda que homens, Odds ratio (OR) 2,19; intervalo de confiança (IC) 95% 1,2-4,01;  $P=0,01$ .

Em 2013, Lopes e cols. [63] publicaram o estudo em que participaram 168 idosos brasileiros e foi analisada a relação da sonolência, através do Epworth, com o risco cardiovascular, depressão e obesidade. A média de idade foi 72 anos, 32% sonolentos, 43% depressivos, 65% sobrepeso e/ou obesidade e 80% risco cardiovascular. Em homens, sonolência associou-se com depressão e risco cardiovascular ( $P=0,001$ ;  $P=0,02$ , respectivamente). Em mulheres, sonolência associou-se com obesidade ( $P=0,01$ ). O estudo concluiu que gênero, em análise de associação com sonolência, é um fator de confusão em idosos.

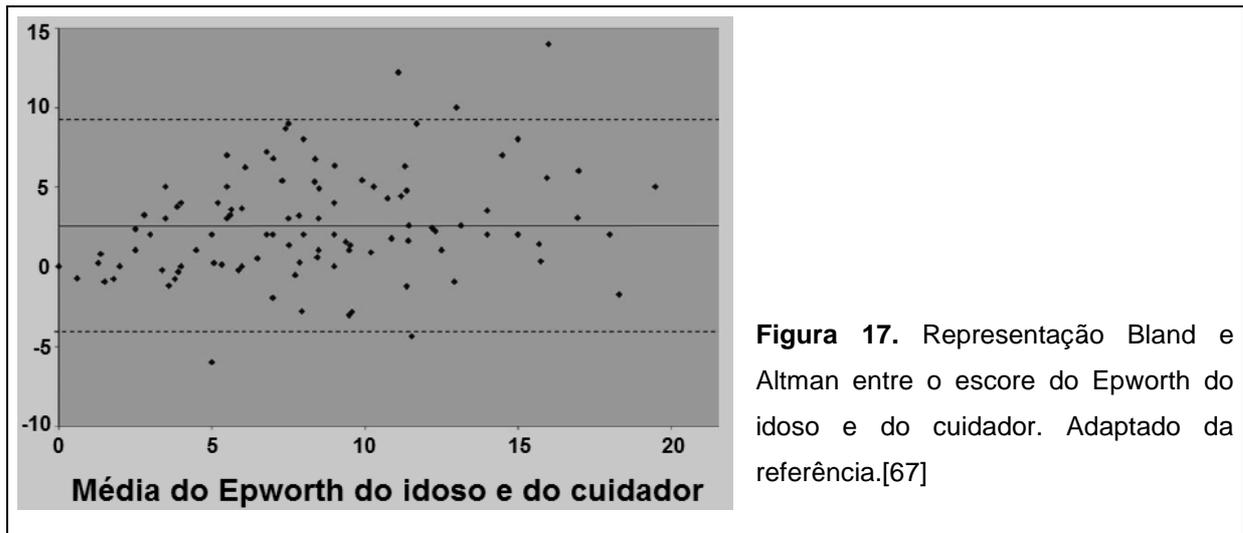
O estudo prospectivo multicêntrico realizado por Empana e cols. [64] e publicado em 2009, acompanhou 9294 idosos com o objetivo de estimar o risco de mortalidade por sonolência. Na linha de base, 19% dos idosos eram sonolentos. Após seis anos de acompanhamento, 762 morreram, 260 por câncer e 196 por doença cardiovascular. Sonolência associou-se de forma independente com 33% de aumento de risco de mortalidade (IC 95%: 1,13-1,61) após ajuste para confundidores conhecidos (Figura 16).



No estudo de caso-controle realizado na Pensilvânia, associaram-se com sonolência diversos questionários padronizados para avaliar qualidade de vida, incluindo o *Functional Outcomes of Sleep Questionnaire* (FOSQ). Avaliaram-se 76 idosos com sonolência e 38 sem sonolência, com média no Epworth de  $9,4 \pm 4,3$  e  $4,9 \pm 4$  pontos, respectivamente. Sonolência associou-se com pior qualidade de vida em diversas atividades. A diminuição da independência funcional, observada nos indivíduos sonolentos, pode ser explicada pela falta de condicionamento e comorbidades associadas.[65]

Em 2011, Hara e cols. [66] avaliaram 1606 idosos com mais de 60 anos. Foram avaliadas: sonolência e insônia. Insônia foi significativamente associada com sonolência. Indivíduos com dificuldade em manter o sono apresentaram duas vezes maior chance de risco de sonolência (OR 2,13 IC 95% 1,48-3,07;  $P < 0,001$ ).

A demência é um transtorno relacionado à idade frequente e pode afetar as atividades diárias. Normalmente é decorrente de doença ou disfunção cerebral, de natureza crônica e progressiva. Acarreta em declínio funcional progressivo e perda gradual da autonomia e da independência. A sonolência pode ser subestimada por idosos mais velhos e com demência.[67] Em 2013, Onem et al. avaliaram a sonolência através do Epworth auto-relatado por idosos e por seus cuidadores. Foram entrevistados 104 idosos sem demência e 104 idosos com algum nível de demência, 24% apresentaram Epworth  $> 10$ . A pontuação de sonolência foi menor avaliada pelos idosos que por seus cuidadores ( $7,1 \pm 4,3$  vs.  $9,7 \pm 5,1$ ;  $P < 0,0001$ ). A diferença do Epworth avaliada pelos cuidadores e pelos idosos está representada na Figura 17. Na análise multivariada, o aumento da idade e a diminuição no estado cognitivo dos idosos relacionaram-se com a diferença de sonolência entre os idosos e os cuidadores. Os autores concluíram que o Epworth pode subestimar sonolência grave em idosos.



Apesar de haver consistência interna adequada para o uso do Epworth em homens idosos ( $\alpha$  de Cronbach =0,70) [68], existem poucos estudos que avaliaram as propriedades psicométricas do Epworth. No entanto, em 2011, Martinez et al. [69] realizaram análise de curva ROC, psicometria clássica, teoria de resposta ao item e análise de Rasch para verificar se é clinicamente útil aplicar o Epworth antes e depois da polissonografia de noite inteira. O estudo concluiu que repetir o preenchimento do Epworth em ambiente clínico, independentemente da idade, aumenta a pontuação, acurácia diagnóstica e correlação com variáveis de apneia obstrutiva do sono, sem alterar as propriedades psicométricas da escala. Em 2013, o estudo publicado por Broderick et al. [70] afirmou que independente do dia em que o questionário é aplicado, a pontuação final da ferramenta é similar.

Em 2012, Morrel e cols. [71] publicaram um recorte da coorte de Wisconsin que investigou a relação entre sonolência e idade. Os participantes realizaram polissonografia, Epworth e teste de latência de sono. Distúrbios do sono e idade em homens apresentaram interações significativas. Sonolência foi significativamente mais frequente em homens com distúrbios do sono e com idade maior que 40 anos. Acima de 60 anos a frequência de sonolência foi similar.

A partir de ampla revisão da literatura sobre sonolência em idosos, se observa que a média da pontuação do Epworth é menor em idosos. Além disso, os estudos utilizam um ponto de corte baseado na população geral. Inexistem estudos que avaliaram escore específico para essa faixa etária, o que pode subestimar a sonolência e suas implicações em idosos.

### 2.4.3.2 STOP-Bang

O questionário STOP-bang (APÊNDICE 3) [72] foi validado para triagem de risco para apneia obstrutiva do sono e possui validação para a língua portuguesa.[73] Ele avalia a presença ou ausência de sintomas tais como: ronco, cansaço, apneias observadas, hipertensão, índice de massa corporal acima de 35kg/m<sup>2</sup>, idade acima de 50 anos, circunferência do pescoço acima de 40 cm e gênero masculino. Uma pontuação maior ou igual a 3 se associa a alta sensibilidade para detecção de apneia obstrutiva do sono [74] e uma pontuação entre 5 e 8 se associa a alta probabilidade de apneia obstrutiva do sono moderada a grave.[75]

Em 2003, Vana et al. [76] publicaram o estudo que comparou as habilidades preditivas do STOP-bang e do Epworth para rastrear apneia obstrutiva do sono. Foram avaliados 47 indivíduos sem diagnóstico prévio de apneia do sono. O questionário STOP-bang apresentou sensibilidade de 95% e especificidade de 21%, enquanto o Epworth apresentou sensibilidade de 26% e especificidade de 57%. O estudo demonstrou que se o indivíduo apresentar STOP-bang >2 ou Epworth >10, a sensibilidade é 95% e a especificidade 14%.

Em 2010, Vasu et al. [77] acompanharam uma coorte para avaliar se altos escores no STOP-bang durante o pré-operatório se correlacionam com maiores taxas de complicações da apneia obstrutiva do sono. Participaram do estudo 135 pacientes, 58±14 anos, 44% homens, 42% com STOP-bang >2. Risco de apneia obstrutiva do sono associou-se com maiores taxas de complicações pós-operatórias.

Em 2011, Silva et al. [78] publicaram o estudo que avaliou as habilidades do STOP-bang, do STOP e do Epworth em identificar pacientes com risco de apneia obstrutiva do sono. Foram avaliados 4770 participantes que realizaram polissonografia do sono. O questionário STOP-bang apresentou 87% de sensibilidade para prever apneia do sono moderada e 70% de sensibilidade de prever apneia do sono grave. O estudo concluiu que na população geral o uso de STOP-bang é uma ferramenta útil de rastreio com alta sensibilidade.

Em 2014, Luo e cols. [79] compararam os questionários STOP-bang, Epworth e Berlim para a triagem de apneia obstrutiva do sono. Os 212 participantes preencheram questionários e realizaram polissonografia do sono. Dos três questionários, o STOP-bang apresentou melhor sensibilidade, 95%, 97% e 98%, e

melhor especificidade, 50%, 29% e 18%, para detectar  $IAH \geq 5$ ,  $\geq 15$  e  $\geq 30$  eventos/hora, respectivamente. O estudo conclui que o STOP-bang pode ser usado para rastreio de apneia obstrutiva do sono na população geral.

Percebe-se que a maioria dos estudos apresentados conclui que o STOP-bang é uma ferramenta útil para rastrear pacientes com risco de apneia obstrutiva do sono na população geral e apresenta alta especificidade e sensibilidade. No entanto, o desempenho de previsão do questionário em identificar idosos com risco de apneia do sono permanece desconhecido.

#### 2.4.3.3 Escala de insônia de Atenas

A escala de insônia de Atenas (APÊNDICE 4) [80] é um instrumento que avalia a insônia num total de 0-24 pontos, considerando insônia um escore acima de 6 pontos. Este instrumento gradua de 0 a 3 oito sintomas incluindo dificuldade para iniciar a dormir ou manter o sono e/ou acordar cedo. O desempenho de previsão da escala de insônia de Atenas em identificar idosos com risco para insônia ainda não foi testado e inexistem estudos que utilizaram esse questionário em uma população de idosos.

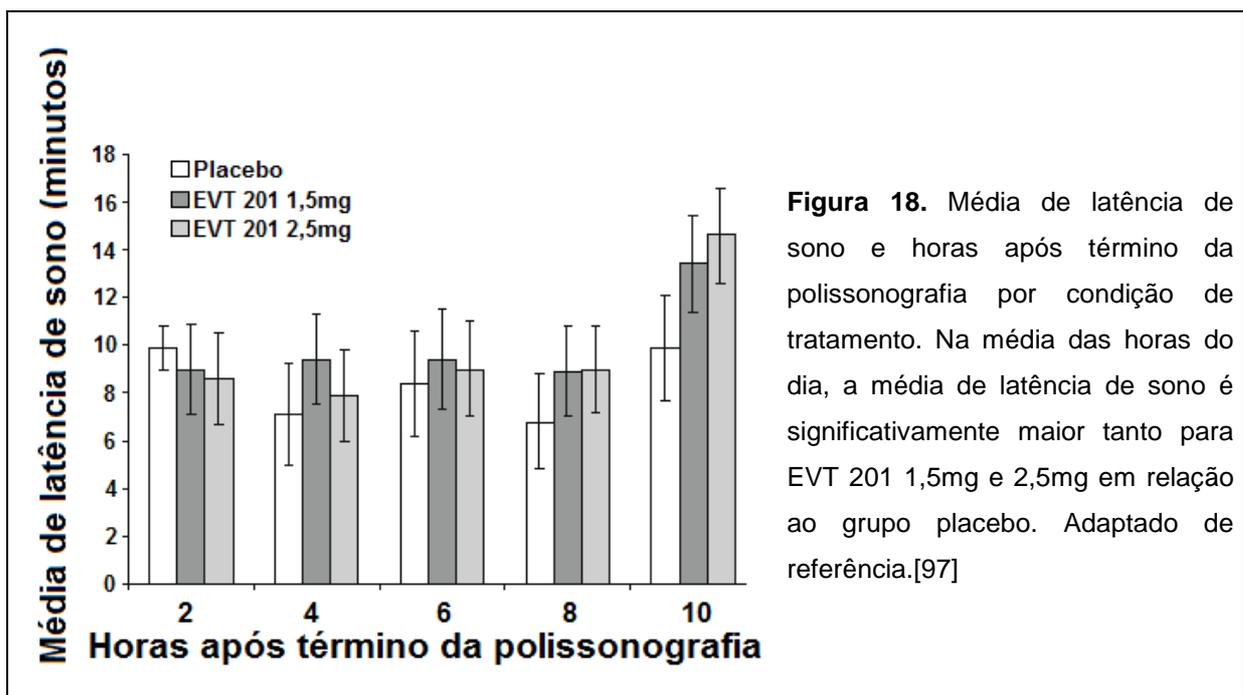
Insônia é comum em idosos e sua prevalência é semelhante nos estudos existentes. No estudo de Gindin e cols. [81] foram avaliados mais de 4000 idosos dos quais 24% apresentavam insônia. Medicamentos utilizados para dormir e depressão foram fortes preditores de insônia nesta amostra. No estudo Coreano de Kim e cols. [82] foram entrevistados mais de 2000 idosos, 29% apresentaram insônia. No estudo de Ogunbode et al. [83], a amostra foi composta por 843 idosos, 28% apresentaram insônia.

A insônia associada à apneia obstrutiva do sono é comum em idosos.[84] O mecanismo pode ser explicado pelo fato da apneia interromper repetidamente o sono, causar sonolência, alterar sua qualidade e produzir a percepção de sono não restaurador.[85, 86] A insônia, somada à sonolência, é fator de risco para sintomas depressivos em idosos.[87, 88] Estudos demonstram que insônia em idosos está associada a doenças cardiovasculares como aterosclerose [89], variabilidade da pressão arterial e remodelação arterial [90] e doenças cárdio-cérebrovasculares.[91]

No estudo de Johansson e cols. [92] foram avaliados 331 idosos entre 71 e 87 anos que realizaram exame de polissonografia e exames ecocardiográficos. O estudo tinha como objetivo associar distúrbios do sono, incluindo insônia, com disfunção sistólica. Não foi possível realizar de forma clara essa associação.

Estudos que testaram o tratamento farmacológico para a insônia em idosos obtiveram sucesso.[93, 94] Outro, porém, foi inconclusivo quanto à eficácia [95], pois não controlou para o uso de benzodiazepínicos. O uso dessas drogas em idosos é comum e pode agravar a apneia obstrutiva do sono [96].

No estudo de Walsh et al. [97] foi testado o benzodiazepínico EVT-201 em duas doses, 1,5 e 2,5mg, em comparação com o placebo. Os achados deste estudo sugerem que o tratamento da insônia em idosos diminui a sonolência e melhora os parâmetros polissonográficos após o tratamento com a droga EVT em ambas as doses (Figura 18).



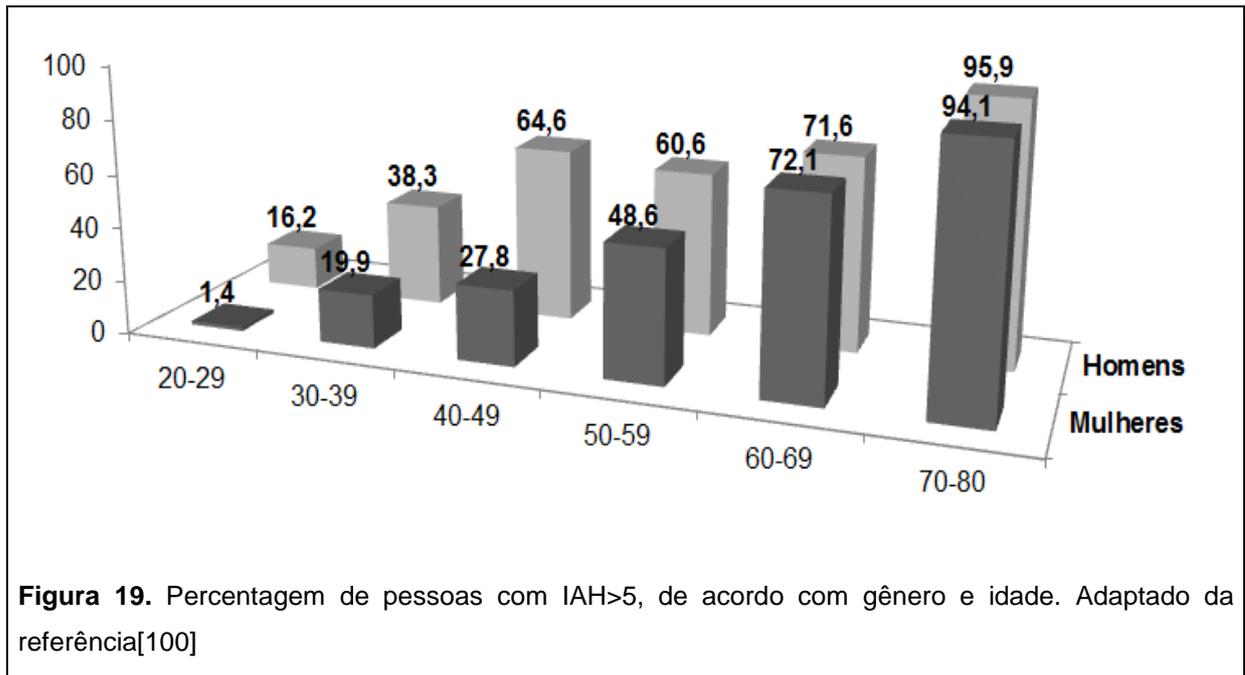
Percebe-se que a insônia é prevalente em idosos, porém, inexitem estudos que tenham utilizado como método a escala de insônia de Atenas. O desempenho de previsão do questionário em identificar idosos com insônia através deste questionário permanece desconhecido.

#### 2.4.4 Prevalência

Um dos estudos pioneiros que avaliaram apneia obstrutiva do sono através de polissonografia foi publicado em 1993 no *The New England Journal of Medicine*. A amostra da coorte de *Wisconsin Sleep Cohort Study*, constituída por 602 indivíduos, com idade entre 30 e 60 anos, foi avaliada e 4% dos homens e 2% das mulheres preencheram critérios para apneia obstrutiva do sono.[98]

O seguimento da coorte da *Wisconsin Sleep Cohort Study* foi publicado em 2013. Foram avaliados 1520 indivíduos com idade entre 30 e 70 anos. A prevalência de apneia obstrutiva do sono aumentou quando comparado ao estudo anterior: 10% dos homens entre 30-49 anos apresentaram apneia obstrutiva do sono moderada a grave; 17% dos homens entre 50-70 anos; 3% das mulheres entre 30-49 anos e 9% das mulheres entre 50-70 anos.[99]

Em 2010, foi publicado um estudo realizado no Brasil por Tufik e cols.[100] Foram incluídos 1042 participantes com idade entre 20 e 80 anos. Os autores identificaram apneia obstrutiva do sono leve em 33% dos indivíduos. A prevalência de apneia obstrutiva do sono moderada foi de 25% em homens e 10% em mulheres. Em idosos, 87% dos indivíduos com idade entre 70 e 80 anos apresentaram apneia obstrutiva do sono leve, 89% do sexo masculino e 86% do sexo feminino. Entre os idosos acima de 70 anos, apneia obstrutiva do sono foi prevalente em 95% dos casos. A Figura 19 mostra o aumento da prevalência de apneia obstrutiva do sono com a idade. Em homens e mulheres após os 60 anos as percentagens praticamente se igualam.



Apneia obstrutiva do sono é mais prevalente em homens do que em mulheres [101], possivelmente por razões anatômicas e funcionais. Homens apresentam maior estreitamento da via aérea superior devido ao acúmulo do tecido adiposo no pescoço [102] e na língua. Após a menopausa, as mulheres apresentam prevalência de apneia obstrutiva do sono semelhante a dos homens [103], demonstrando a importância da influência hormonal na fisiopatologia do colapso da faringe durante o sono.

Num estudo realizado com 234 idosos chineses, a média de idade foi  $73,9 \pm 7,5$  anos e a média do escore de Epworth foi  $6,6 \pm 5,2$  pontos. Entre os participantes, 67% apresentaram IAHD $\geq 5$ , 44% IAHD $\geq 10$ , 30% IAHD $\geq 15$  e 19% IAHD $\geq 20$  eventos por hora de sono, com aumento de prevalência conforme a idade e índice de massa corporal.[104]

No estudo realizado por Geib et al. [105] foram avaliados idosos com insuficiência cardíaca congestiva com média de idade de 62 anos. Todos os participantes foram submetidos à polissonografia e foram estratificados em IAHD<15 eventos por hora, IAHD de 15-30 eventos por hora e  $\geq 30$  eventos por hora. Os autores concluíram que sintomas de apneia obstrutiva do sono como cansaço ( $P=0,005$ ) e sonolência ( $P=0,004$ ) são mais frequentes com o aumento da gravidade da apneia obstrutiva do sono.

### 2.4.5 Consequências

O papel da hipóxia intermitente [106] e da fragmentação do sono na apneia obstrutiva do sono estão bem estabelecidos como causadores de problemas cardiovasculares[107-109]. Na população geral, as principais consequências são a hipertensão [110, 111], doença arterial coronariana [112, 113], doença arterial periférica [114], insuficiência cardíaca [115-117], arritmia [118-120] e prejuízo da função endotelial vascular.[121- 125]

A principal causa de doenças cardiovasculares é a hipertensão e a apneia obstrutiva do sono é a principal causa identificável de hipertensão. Os primeiros estudos que associaram apneia obstrutiva do sono com hipertensão sofreram efeito de confundidores. Em 2000, três estudos controlados para alguns fatores foram publicados, evidenciando que a hipertensão pode ser consequência de apneia obstrutiva do sono. Tanto no estudo de Nieto e cols. [126], quanto no estudo de Peppard et al. [127], mesmo níveis baixos de IAH associam-se com hipertensão. No estudo de Lavie e cols. foram investigados 2677 pessoas entre 20 e 85 anos, com uma média de 10 anos de acompanhamento. A chance de ter hipertensão aumentou em 12% para cada aumento de 10 eventos apneicos.[128]

Em 2003, o JNC-7 (*Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*) [129] relatou que a apneia obstrutiva do sono é a primeira causa identificável de hipertensão e, desde então, a doença passou a fazer parte das diretrizes para prevenção e manejo da hipertensão.

## CAUSAS IDENTIFICÁVEIS DE HIPERTENSÃO

- Apneia dos sono
- Doença renal crônica
- Aldosteronismo primário
- Doença renovascular
- Terapia esteroide crônica
- Síndrome de Cushing
- Feocromocitoma
- Coarctação da aorta
- Doença da tireoide ou paratireoide

**Quadro 3.** JNC-7. Causas identificáveis de hipertensão. Adaptado da referência.[129]

A obesidade e o envelhecimento também são considerados fatores de risco para o desenvolvimento de apneia obstrutiva do sono. Um estudo longitudinal de 7 anos de Saint Martin et al. [130] associou a composição de gordura corporal, avaliada através de medições realizadas com o *dual-energy x-ray absorptiometry* (DEXA), com apneia obstrutiva do sono em idosos saudáveis. O estudo demonstrou que inexistia efeito de massa gorda central na apneia obstrutiva do sono em idosos.

Outro estudo que avaliou a composição corporal de idosos através de DEXA e associou com apneia obstrutiva do sono demonstrou que, embora a massa de gordura central desempenhe um papel na ocorrência de apneia obstrutiva do sono grave em homens com mais de 65 anos, sua baixa sensibilidade em casos de apneia obstrutiva do sono leve não garante a utilização sistemática de DEXA para o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono.[131]

Em idosos, a associação entre apneia obstrutiva do sono e alteração metabólica foi mais forte para a hiperglicemia e para a hipertensão.[132] Entre os fatores que explicam essa associação, hipoxemia parece ser o fator mais importante, sem qualquer efeito de índices de fragmentação do sono, duração do sono e sonolência.

Idosos com apneia obstrutiva do sono apresentam maiores níveis de homocisteína [133] e estresse oxidativo [134], portanto maior risco de doenças cardiovasculares [135] e cerebrovasculares. Em 2006, a coorte espanhola de Munoz et al. [136] com acompanhamento de 6 anos, demonstrou que idosos com

apneia obstrutiva do sono grave possuem cerca de três vezes maior risco de acidente vascular cerebral isquêmico do que a população geral, controlando para fatores de confusão (OR 2,52, IC 95% 1,04-6,01; P=0,04).

A apneia obstrutiva do sono está associada à disfunção vascular em idosos [137] e a rigidez arterial tem sido utilizada como um preditor precoce independente de risco cardiovascular. Um estudo realizado por Kim et al. [138] avaliou se apneia obstrutiva do sono tem efeitos sobre a rigidez arterial em idosos e avaliou o impacto das comorbidades sobre esta associação. Concluiu-se que a apneia obstrutiva do sono está associada com o aumento da rigidez arterial.

Com o envelhecimento, ocorrem alterações na respiração durante o sono, aumentando a prevalência de eventos de apneia obstrutiva do sono, o que afeta a variabilidade da frequência cardíaca e o acoplamento cardiorrespiratório. O estudo realizado por Trimer et al. [139] comparou a variabilidade da frequência cardíaca e o acoplamento cardiorrespiratório durante a vigília e o sono entre pacientes jovens e idosos com e sem apneia obstrutiva do sono e determinou se a presença de apneia obstrutiva do sono em pacientes jovens e idosos tem um impacto diferente na variabilidade da frequência cardíaca e no acoplamento cardiorrespiratório durante o sono. Idade e apneia obstrutiva do sono apresentam um impacto desfavorável sobre a variabilidade da frequência cardíaca, com modulação autonômica reduzida durante a vigília, S2 e sono REM. Idade afeta o acoplamento cardiorrespiratório durante a vigília e durante o sono. A apneia obstrutiva do sono induz um aumento da atividade nervosa simpática muscular, que pode ser responsável por episódios hipertensos durante o sono.[140]

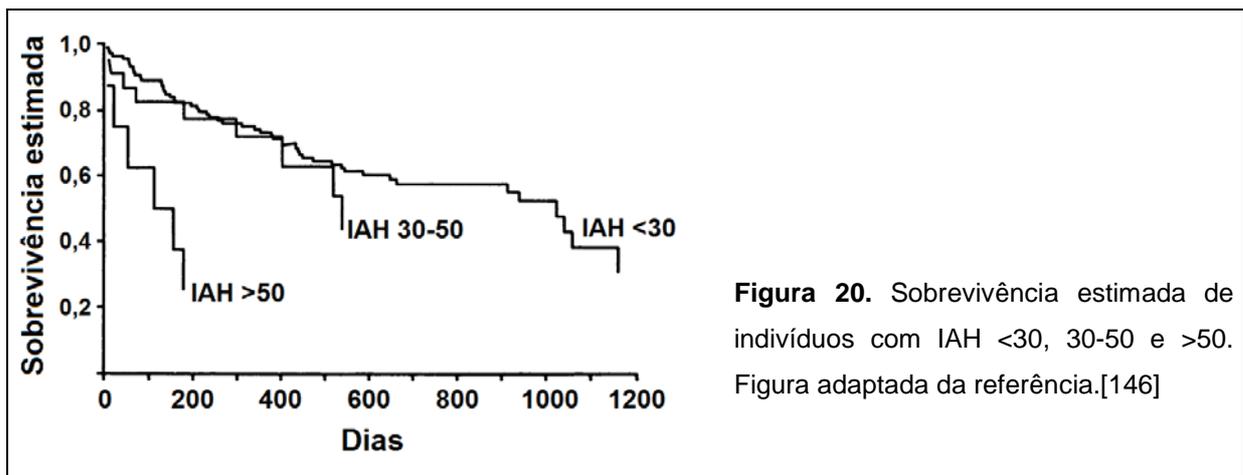
A presença de apneia obstrutiva do sono em idosos, também, está associada com maior densidade mineral óssea, sendo o índice de dessaturação de oxigênio um determinante significativo do metabolismo ósseo.[ 141 ] Estes resultados sugerem que a hipóxia intermitente pode estimular o processo de remodelação óssea na população idosa.

Além das características e consequências físicas envolvidas, a apneia obstrutiva do sono pode afetar a cognição. Estudos demonstram que a apneia obstrutiva do sono pode ter papel como fator de risco para distúrbios cognitivos [142] e processos demenciais.[143, 144]

### 2.4.6 Mortalidade

Em 1988 foi publicado o primeiro estudo que relacionou a mortalidade de idosos com apneia obstrutiva do sono.[145] A coorte seguiu 198 idosos por doze anos e os resultados demonstraram pouca ou nenhuma relação entre apneia obstrutiva do sono e mortalidade.

Em 1989, Ancoli-Israel et al. [146] publicaram dados de uma coorte de 4 anos que avaliou 233 idosos com média de idade de 83 anos para homens e 79 anos para mulheres. Homens começaram a falecer antes de 2 anos de seguimento. Mulheres com IAH entre 30 e 50 eventos por hora (26%) faleceram antes de 2 anos de seguimento e mulheres com IAH maior que 50 eventos por hora faleceram antes do primeiro ano (Figura 20).



Em 1995, Mant e cols. [147] publicaram o estudo que avaliou 163 idosos com média de idade de 82 anos sem demência. Dos idosos, 27% por cento com  $IAH \geq 15$  eventos por hora e 22% com  $IAH \leq 15$  faleceram até os 4 anos de seguimento. O IAH não foi um preditor de mortalidade nesta população de idosos sem demência.

Em 1996, Ancoli-Israel e cols. [148] publicaram o estudo com seguimento de quase dez anos realizado nos Estados Unidos, que analisou 426 idosos com média de idade de 73 anos. Idosos com  $IAH \geq 30$  eventos por hora viveram em média 8 anos e idosos com  $IAH \leq 30$  viveram em média 10 anos. A sobrevivência de idosos com  $IAH \geq 30$  começou a diminuir com 5 anos de seguimento comparado a idosos com  $IAH \leq 30$ . Idosos com  $IAH \geq 30$  tiveram taxa de mortalidade significativamente maior que os demais com  $IAH \leq 30$ .

Em 1998, Noda e cols. [149] publicaram o estudo com aproximadamente 10 anos de seguimento que avaliou 148 pessoas, 136 homens e 12 mulheres, entre 17 e 78 anos. Os idosos incluídos apresentaram em média 71 anos de idade e 3,9 anos de sobrevida. A hipertensão foi a única variável significativamente associada com menor sobrevida em pacientes de meia idade, mas não em indivíduos acima de 65 anos. IAH não foi preditor de mortalidade nessa coorte.

Em 2002, Marti e cols. [150], em 444 pessoas com apneia, associaram mortalidade por todas as causas com apneia obstrutiva do sono. O tratamento com cirurgia, perda de peso ou uso de CPAP reduziu a mortalidade. Em comparação com dados da população geral, a mortalidade foi significativamente maior em pacientes não tratados. Pacientes com menos de 60 anos com apneia obstrutiva do sono não tratada tiveram maior risco de mortalidade que os mais idosos.

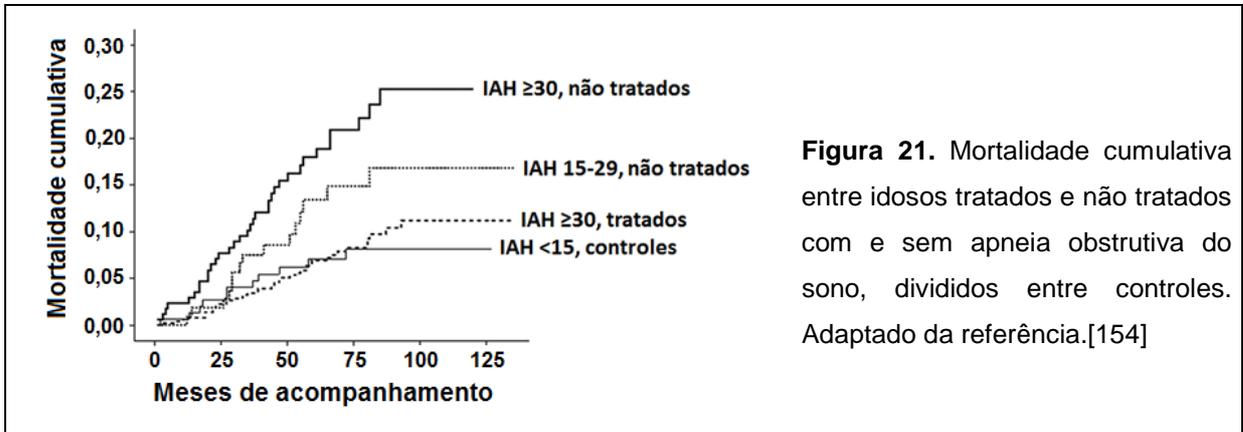
Em 2009, Lavie e cols. [151] analisaram os dados de 611 idosos, com média de idade de 73 anos, acompanhados por 5 anos. Treze por cento dos idosos faleceram até o final do seguimento. Idosos com IAH entre 15-30 eventos por hora tiveram mais baixa taxa de mortalidade do que idosos pareados da coorte populacional. Esta vantagem de sobrevivência foi mostrada principalmente em idosos com IAH entre 20 e 40 eventos por hora.

Em 2011, Gooneratne e cols. [152] publicaram dados do seguimento de quase 14 anos onde foram avaliados 289 idosos, com média de idade de 78 anos, com e sem sonolência. A taxa de sobrevivência começou a se diferenciar entre casos e controles no sexto ano de seguimento. Poucos casos tinham IAH>30 eventos por hora. IAH>20 associou-se com sonolência e aumentou 2,3 vezes o risco de mortalidade.

Em 2011, Johansson e cols. [153] publicaram dados do seguimento de 6 anos com 331 idosos, com média de idade de 78 anos. Faleceram no seguimento 47 idosos. Não houve diferenças na mortalidade dentre os diferentes graus de apneia obstrutiva do sono. Idade acima de 75 anos somado a apneia obstrutiva do sono não apresentou associação com mortalidade.

Em 2012, Martínez-García e cols. [154] publicaram dados do seguimento de 9 anos com 939 idosos, com média de idade de 71 anos. Faleceram no seguimento 190 idosos, 100 por causas cardiovasculares. A razão de risco para mortalidade foi de 2,25 (IC: 1,41-3,61) para indivíduos não tratados com CPAP. Aumento da

mortalidade ocorreu em todos os grupos desde o primeiro ano, alcançando 10% em três anos (Figura 21).

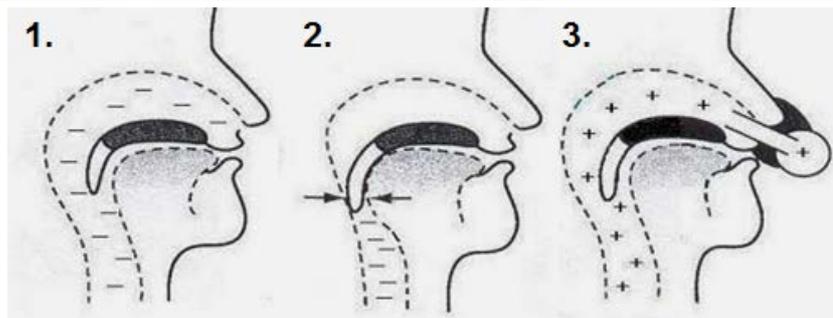


Os estudos demonstram resultados inconclusivos sobre a relação da apneia obstrutiva do sono com a mortalidade em idosos. Alguns estudos concluem que há aumento do risco conforme a gravidade da apneia obstrutiva do sono, enquanto outros relatam pouca ou nenhuma associação.

## 2.4.7 Tratamento

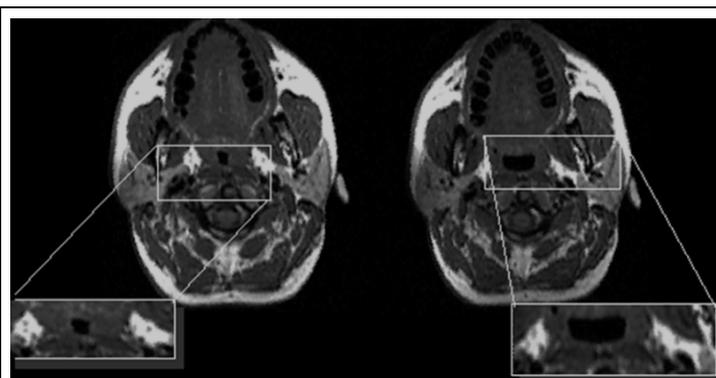
### 2.4.7.1 CPAP

O tratamento padrão ouro para apneia obstrutiva do sono é através do uso de pressão aérea positiva contínua (*continuous positive airway pressure* – CPAP).[155, 156] O uso de CPAP foi introduzido em 1981 [157] e é o tratamento mais eficaz e de menor risco.[158] O aparelho consiste num rotor de pequenas dimensões que gera pressão aérea contínua. O CPAP contém uma máscara nasal que é firmemente acoplada à face do indivíduo enquanto dorme. O aparelho gera uma pressão positiva que passa pelas narinas e dilata o trajeto da faringe, impedindo o seu colapso e auxiliando na ventilação (Figura 22).[159]



**Figura 22.** Desenho esquemático demonstrando o modo de ação do CPAP. 1. Pressão negativa na via aérea durante a inspiração; 2. Colapso da via aérea na inspiração devido ao relaxamento muscular provocado pelo sono; 3. Abertura da via aérea pela pressão positiva do CPAP. Adaptado de imagem da web.

A pressão é ajustada individualmente para manter a faringe permeável e eliminar eventos respiratórios como apneias e hipopneias, ronco e dessaturação da hemoglobina, durante todas as fases do sono e em qualquer posição corporal.[160, 161] Em 1981, Sullivan e cols. relataram casos de cinco pacientes com sonolência intensa a ponto de impedi-los de trabalhar. Em média, eles tinham IAH de 62 por hora. O uso de CPAP à noite aboliu as apneias e, no dia seguinte, os pacientes estavam sem sonolência.[162] A Figura 23 apresenta imagens sagitais médias da via aérea superior antes e após o tratamento com CPAP.



**Figura 23.** Imagens sagital média da via aérea superior. À esquerda, antes da terapia com CPAP. À direita, após a terapia com CPAP a 15 cm H<sub>2</sub>O. Adaptado de imagem encontrada na web.

O tratamento com CPAP é eficaz se o doente aderir, mas a falta de adesão varia entre 10 e 50% dos casos. O equipamento deve ser usado todas as noites. Mesmo com adesão parcial o CPAP reduz a sonolência, melhora a qualidade de vida, os sintomas neurocognitivos [163], e a hipertensão.[164, 165, 166] Aspectos psicológicos e/ou psiquiátricos, insônia e má utilização do aparelho são causas

prováveis de má adesão à terapia com CPAP.[167, 168] A aceitação do CPAP é baixa em idosos.[169] Esta população necessita de menores níveis de pressão do CPAP que a população geral.[170] As causas de abandono do tratamento com CPAP estão ligadas a dificuldades de adaptação, altos custo do aparelho, intolerância a pressões elevadas e efeitos secundários como boca seca, rinite e dor mandibular.[171, 172]

Na população geral, o uso do CPAP reduz risco de mortalidade por acidente vascular cerebral [173] e insuficiência cardíaca [174], melhora a qualidade de vida, aspectos sociais e saúde mental.[175, 176] Após o tratamento com CPAP, pacientes com apneia obstrutiva do sono tiveram aumento nos estágios N3, N4 e no REM do sono.[177, 178] CPAP também pode ser associado com significativos benefícios econômicos reduzindo os gastos com cuidados de saúde.[179] Em meta-análise [180] que incluiu 28 ensaios clínicos randomizados com um total de 1948 pacientes, foi avaliado o efeito do CPAP na pressão arterial. A diferença média da pressão sistólica diurna foi de -2,6mmHg, com intervalo de confiança de 95%: -3,57 a -1,59mmHg. Em idosos, o tratamento da apneia obstrutiva do sono com CPAP melhora a qualidade de vida, reduz o estresse oxidativo [181, 182] e melhora os resultados cardiovasculares.[183-185]

Um grupo de pesquisa do sono espanhol publicou em 2015 na revista Chest [186] um ensaio clínico randomizado que demonstrou através de exames cerebrais de imagem que idosos com apneia obstrutiva do sono grave e alterações cognitivas, como déficits cognitivos, alterações funcionais ou estruturais do cérebro, através do uso do CPAP melhoraram o desempenho das dificuldades cognitivas. Também em 2015, um estudo de coorte prospectiva publicado na revista Plos One [187], explorou a taxa de sobrevivência e incidência de eventos cardiovasculares em pacientes idosos com apneia obstrutiva do sono moderada a grave que fez ou deixou de receber tratamento com CPAP. O estudo, que incluiu 130 pacientes, demonstrou que o tratamento da apneia obstrutiva do sono com CPAP pode reduzir a mortalidade em pacientes idosos com apneia obstrutiva do sono moderada a grave e levar a um bom prognóstico a longo prazo. O estudo também indica que a morte em pacientes idosos com apneia obstrutiva do sono está associada a doenças cardiovasculares e diabetes.

Ensaio clínico randomizado avaliou se o tratamento da apneia obstrutiva do sono com CPAP em idosos resultaria em uma melhor tolerância à dor. Foi

demonstrado que o tratamento teria um efeito analgésico.[188] O estudo realizado por Frohnhofen et al. [189] investigou a relação entre apneia obstrutiva do sono grave e atividades diárias em idosos. Os pacientes receberam CPAP ou suprimento de oxigênio noturno (nCPAP). Não houve diferença entre os grupos e a aceitação da terapia foi maior no grupo nCPAP. A administração de suprimento de oxigênio noturno parece ser uma alternativa racional em idosos com apneia obstrutiva do sono grave que recusam o uso do CPAP.

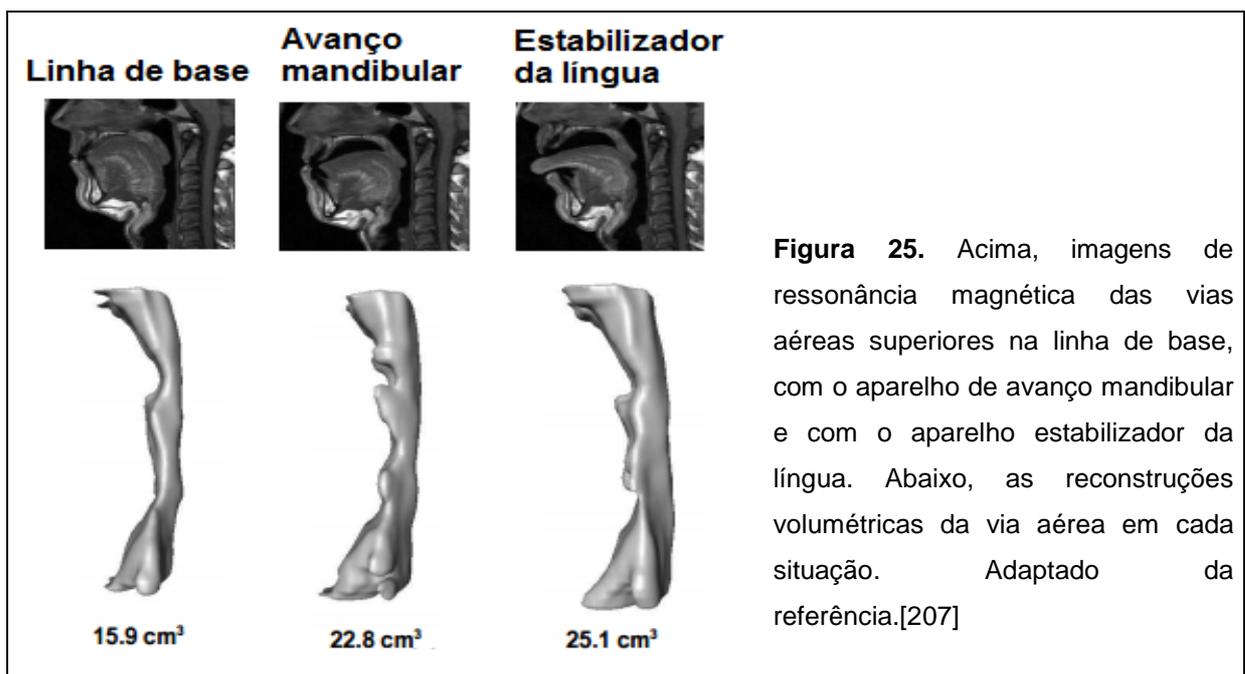
#### 2.4.7.2 Aparelho intraoral

Outra alternativa de tratamento para apneia obstrutiva do sono é através do uso de aparelho intraoral de avanço mandibular.[190, 191] Os dispositivos são indicados principalmente para casos de apneia obstrutiva do sono leve e aqueles com intolerância ao CPAP, sem exclusão por idade.[192] O aparelho pode ser usado coadjuvante à terapia com CPAP de forma reconhecida pela *American Academy of Sleep Medicine*. [193, 194] O aparelho é moldado por dentista e deve ser utilizado durante o sono. Fica preso aos dentes para avançar a mandíbula, impedindo que a língua se desloque dorsalmente e evitando o colapso dos tecidos moles da orofaringe.[195, 196, 197] É de fácil manuseio e fabricação, não invasivo, ação reversível, baixo custo e bem tolerado pelos pacientes.[198, 199]

O aparelho é capaz de reduzir a vibração dos tecidos moles da orofaringe que resulta no ronco e alargar as vias aéreas superiores, permitindo a ventilação pulmonar adequada durante o sono (Figura 24).[200-202] Autores como Ryan [203], Gale et al. [204] e Kyung [205] comprovaram, por meio de tomografia computadorizada na posição supina, em vigília, que o avanço mandibular amplia tridimensionalmente o conduto faríngeo, podendo ser o mecanismo responsável pela redução significativa da gravidade da apneia obstrutiva do sono.[206]



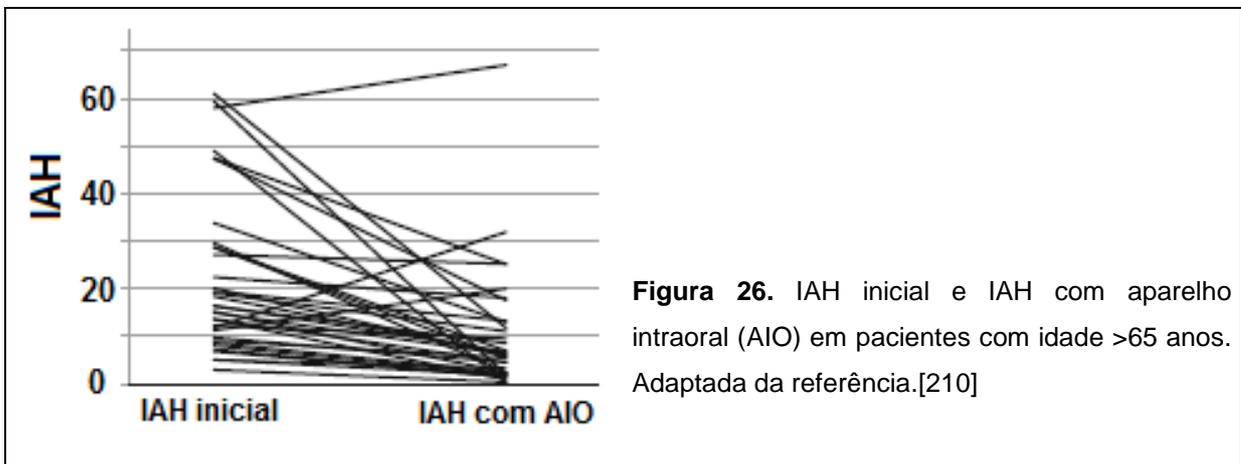
Em 2011, o estudo de coorte realizado por Sutherland e cols. [207] avaliou o efeito comparativo da estrutura da via aérea superior através da utilização do aparelho de avanço mandibular e do dispositivo de estabilização da língua. Participaram 39 indivíduos que foram submetidos aos tratamentos com o aparelho de avanço mandibular e estabilizador da língua. Eles realizaram polissonografia e exames de ressonância magnética da via aérea superior durante a vigília e utilizando os aparelhos. Ambos os aparelhos alteraram a estrutura da via aérea, aumentando o lúmen por onde passa o fluxo de ar (Figura 25).



O estudo de Anandam e cols. [208] acompanhou pacientes com apneia obstrutiva do sono grave por aproximadamente 6 anos. Para os pacientes sem adesão ao tratamento com CPAP foi indicado o aparelho de avanço mandibular. Após o seguimento do estudo os autores descreveram que o aparelho intraoral foi efetivo na redução do risco de eventos cardiovasculares fatais nesses pacientes com apneia obstrutiva do sono grave.

Em 2004, Marklund et al. [209] avaliaram a tolerabilidade do uso do aparelho intraoral de avanço mandibular em indivíduos adultos. Participaram 630 pacientes com média de IAH igual a 16 eventos por hora. O aparelho apresentou-se eficaz para homens e mulheres com IAH menor que 10 eventos por hora e para roncadores sem apneia do sono.

Em 2014, Marklund e Franklin [210] compararam os efeitos do aparelho de avanço mandibular entre indivíduos com mais e menos de 65 anos extraídos de estudos prévios de seu grupo (Figura 26). Não houve significância estatística na diferença entre as faixas etárias na redução do IAH. A melhora observada no grupo com menos de 65 anos foi de 55% e no grupo com mais de 65 anos foi 39%.



#### 2.4.7.3 Outros tratamentos

Redução do peso corporal através de dietas é a maneira mais efetiva de reduzir a gravidade da apneia obstrutiva do sono [211], diminuir o ronco e melhorar a qualidade do sono. Mudanças no estilo de vida, hábitos alimentares saudáveis e atividades físicas beneficiam pacientes com apneia obstrutiva do sono.[212, 213]

Abordagens cirúrgicas, como distração osteogênica para avanço mandibular [214-216], tonsilectomia [217, 218] e traqueostomia [219], também, trazem benefícios para o tratamento da apneia obstrutiva do sono e podem ser realizadas em alguns casos.

## **2.5 STARD**

O *Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy* (STARD)[220] é uma ferramenta com diretrizes desenvolvidas para melhorar a integridade de estudos de acurácia diagnóstica. Trata-se de uma lista com 25 itens de verificação e um fluxograma que orienta autores a elaborarem trabalhos mais claros e completos.

O artigo dessa dissertação trata-se de uma avaliação da acurácia diagnóstica dos questionários do sono para prever apneia obstrutiva do sono em idosos. Portanto, foi desenvolvido seguindo os padrões do STARD (APÊNDICE 5).

### 3 JUSTIFICATIVA

Diversas razões justificam a realização do presente estudo:

1. O percentual de idosos no Brasil cresceu e crescerá ainda mais nos próximos anos.
2. O cuidado de idosos traz um grande e importante impacto sobre o sistema de saúde.
3. Instrumentos simples que detectem doenças prevalentes, como a apneia obstrutiva do sono, específicos para os idosos, são necessários.
4. Inexistem estudos que avaliam a precisão de ferramentas de rastreio utilizadas para identificar casos suspeitos de apneia obstrutiva do sono em idosos.

#### **4 HIPÓTESE CONCEITUAL**

Os questionários Epworth, STOP-bang e Atenas, quando utilizados em idosos, estão alterados nos casos com apneia obstrutiva do sono mais frequentemente que nos casos sem essa condição.

## 5 OBJETIVOS

### 5.1 GERAL

Avaliar as propriedades preditivas dos questionários mais comumente utilizados na população geral em idosos fisicamente independentes.

### 5.2 ESPECÍFICOS

1. Caracterizar a amostra estudada;
2. Identificar a prevalência dos sintomas de apneia obstrutiva do sono em idosos: a. sonolência, através do Epworth; b. risco de apneia obstrutiva do sono, através do STOP-bang; e c. insônia, através do Atenas;
3. Correlacionar os escores dos questionários Epworth, STOP-bang e Atenas com o IAH em idosos;
4. Identificar o melhor ponto de corte dos questionários Epworth, STOP-bang e Atenas em idosos;
5. Avaliar a sensibilidade, a especificidade e a acurácia dos questionários Epworth, STOP-bang e Atenas para prever apneia obstrutiva do sono em idosos;
6. Estabelecer, através das variáveis estudadas, o risco estimado para prever apneia obstrutiva do sono.

## REFERÊNCIAS

1. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev* 2010;90(1):47-112.
2. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991; 14 (6): 486-495.
3. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med* 2010;11:441-446.
4. Okuro M, Morimoto S. Sleep apnea in the elderly. *Curr Opin Psychiatry*. 2014;27(6):472-477.
5. Phillipson EA. Sleep apnea--a major public health problem. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1271-1273.
6. Grandner MA, Pack AI. Sleep disorders, public health, and public safety. *JAMA*. 2011;306:2616-2617
7. Fuhrman C, Fleury B, Nguyễn XL, Delmas MC. Symptoms of sleep apnea syndrome: high prevalence and underdiagnosis in the French population. *Sleep Med*. 2012;13(7):852-858.
8. Flemons WW, Douglas NJ, Kuna ST, Rodenstein DO, Wheatley J. Access to diagnosis and treatment of patients with suspected sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(6):668-672.
9. Farney RJ, Walker BS, Farney RM, Snow GL, Walker JM. The STOP-Bang equivalent model and prediction of severity of obstructive sleep apnea: relation to polysomnographic measurements of the apnea/hypopnea index. *J Clin Sleep Med*. 2011;7(5):459-465B.
10. American Academy of Sleep Medicine. Diagnostic and coding manual, 2nd Vol III Westchester: American Academy of Sleep Medicine, 2005.

11. Ye L, Pien GW, Ratcliffe SJ, Björnsdóttir E, Arnardóttir ES, Pack AI, Benediksdóttir B, Gislason T. The different clinical faces of obstructive sleepapnoea: a cluster analysis. *Eur Respir J*. 2014 Dec;44(6):1600-7.
12. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-545.
13. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *J Psychosom Res* 2000;48(6):555-560.
14. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções e estimativas da população do Brasil e das Unidades da Federação. Rio de Janeiro: IBGE, 2013. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html>>.
15. Lesthaeghe R. The unfolding story of the second demographic transition. *Popul Dev Rev*. 2010;36(2):211-251.
16. Eggleston KN, Fuchs VR. The New Demographic Transition: Most Gains in Life Expectancy Now Realized Late in Life. *J Econ Perspect*. 2012 Summer;26(3):137-156.
17. Prettner K. Population aging and endogenous economic growth. *J Popul Econ*. 2013;26(2):811-834.
18. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população do Brasil por sexo e idade para o período 2000-2060. Projeção da população das Unidades da Federação por sexo e idade para o período 2000-2030. Rio de Janeiro: IBGE, 2013. Disponível em: <[http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao\\_da\\_populacao/2013/default.shtm](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/default.shtm)>. Acesso em: set. 2015. [ Links ]
19. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções e estimativas da população do Brasil e das Unidades da Federação. . Rio de Janeiro: IBGE, 2013. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html>>.
20. Crowley K. Sleep and sleep disorders in older adults. *Neuropsychol Rev*. 2011;21(1):41-53.

21. Moraes W, Piovezan R, Poyares D, Bittencourt LR, Santos-Silva R, Tufik S. Effects of aging on sleep structure throughout adulthood: a population-based study. *Sleep Med.* 2014;15(4):401-409.
22. Neikrug AB, Ancoli-Israel S. Sleep disorders in the older adult – a mini-review. *Gerontology.* 2010;56(2):181-189.
23. Flemons WW. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2002;347(7):498-504.
24. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev* 2010;90(1):47-112.
25. American Academy of Sleep Medicine: International classification of sleep disorders. 2nd ed.: Diagnostic and coding manual (ICSD-2). Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
26. White LH, Motwani S, Kasai T, Yumino D, Amirthalingam V, Bradley TD. Effect of rostral fluid shift on pharyngeal resistance in men with and without obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol.* 2014;192:17-22.
27. 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. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(8):686-717.
28. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, Maislin G, Pack AI. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(5):522-530.
29. 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).

30. Orem J, Lovering AT, Dunin-Barkowski W, Vidruk EH. Tonic activity in the respiratory system in wakefulness, NREM and REM sleep. *Sleep*. 2002;25(5):488-496.
31. Bradley TD, Brown IG, Grossman RF, Zamel N, Martinez D, Phillipson EA, Hoffstein V. Pharyngeal size in snorers, nonsnorers, and patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 1986;315(21):1327-1331.
32. Stanchina ML, Malhotra A, Fogel RB, Trinder J, Edwards JK, Schory K, White DP. The influence of lung volume on pharyngeal mechanics, collapsibility, and genioglossus muscle activation during sleep. *Sleep*. 2003;26(7):851-856.
33. Wellman A, Jordan AS, Malhotra A, Fogel RB, Katz ES, Schory K, Edwards JK, White DP. Ventilatory control and airway anatomy in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(11):1225-1232.
34. Lee RW, Sutherland K, Chan AS, Zeng B, Grunstein RR, Darendeliler MA, Schwab RJ, Cistulli PA. Relationship between surface facial dimensions and upper airway structures in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2010;33(9):1249-1254.
35. 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):348-358.
36. Schwab RJ. Genetic determinants of upper airway structures that predispose to obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol*. 2005;147(2-3):289-298.
37. 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):1689-1698.
38. International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed, American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL 2014.
39. Hoffstein V, Szalai JP. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1993;16(2):118-122.

40. American Academy of Sleep Medicine, & Iber, C. (2007). The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. American Academy of Sleep Medicine.
41. Mosko SS, Dickel MJ, Ashurst J. Night-to-night variability in sleep apnea and sleep related periodic leg movements in the elderly. *Sleep*. 1988;11(4):340-348.
42. Flemons WW, Douglas NJ, Kuna ST, Rodenstein DO, Wheatley J. Access to diagnosis and treatment of patients with suspected sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(6):668-672.
43. Fuhrman C, Fleury B, Nguyễn XL, Delmas MC. Symptoms of sleep apnea syndrome: high prevalence and underdiagnosis in the French population. *Sleep Med*. 2012;13(7):852-858.
44. Stoohs R, Guilleminault C. MESAM 4: an ambulatory device for the detection of patients at risk for obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Chest*. 1992;101(5):1221-1227.
45. Chesson AL Jr, Berry RB, Pack A; American Academy of Sleep Medicine; American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. Practice parameters for the use of portable monitoring devices in the investigation of suspected obstructive sleep apnea in adults. *Sleep*. 2003;26(7):907-913.
46. 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):330-336.
47. Acebo C, Watson RK, Bakos L, Thoman EB. Sleep and apnea in the elderly: reliability and validity of 24-hour recordings in the home. *Sleep*. 1991;14(1):56-64.
48. Polese JF, Santos-Silva R, de Oliveira Ferrari PM, Sartori DE, Tufik S, Bittencourt L. Is portable monitoring for diagnosing obstructive sleep apnea syndrome suitable in elderly population? *Sleep Breath*. 2013;17(2):679-686.

49. Morales CR, Hurley S, Wick LC, Staley B, Pack FM, Gooneratne NS, Maislin G, Pack A, Gurubhagavatula I. In-home, self-assembled sleep studies are useful in diagnosing sleep apnea in the elderly. *Sleep*. 2012;35(11):1491-1501.
50. Teramoto S, Matsuse T, Fukuchi Y. Clinical significance of nocturnal oximeter monitoring for detection of sleep apnea syndrome in the elderly. *Sleep Med*. 2002;3(1):67-71.
51. Mazière S, Pépin JL, Siyanko N, Bioteau C, Launois S, Tamisier R, Arnol N, Lévy P, Couturier P, Bosson JL, Gavazzi G. Usefulness of oximetry for sleep apnea screening in frail hospitalized elderly. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(6):447.e9-14.
52. Diaz K, Faverio P, Hospenthal A, Restrepo MI, Amuan ME, Pugh MJ. Obstructive sleep apnea is associated with higher healthcare utilization in elderly patients. *Ann Thorac Med*. 2014;9(2):92-98.
53. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-545.
54. Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna Barreto SS, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2009;35(9):877-883.
55. Hardinge FM, Pitson DJ, Stradling JR. Use of the Epworth Sleepiness Scale to demonstrate response to treatment with nasal continuous positive airways pressure in patients with obstructive sleep apnoea. *Respir Med*. 1995;89(9):617-620.
56. Johns MW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the Epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res*. 2000;9(1):5-11.
57. Beaudreau SA, Spira AP, Stewart A, Kezirian EJ, Lui LY, Ensrud K, Redline S, Ancoli-Israel S, Stone KL; Study of Osteoporotic Fractures. Validation of the Pittsburgh Sleep Quality Index and the Epworth Sleepiness Scale in older black and white women. *Sleep Med*. 2012;13(1):36-42.

58. Sforza E, Pichot V, Martin MS, Barthélémy JC, Roche F. Prevalence and determinants of subjective sleepiness in healthy elderly with unrecognized obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2015;16(8):981-986.
59. Stepnowsky C, Johnson S, Dimsdale J, Ancoli-Israel S. Sleep apnea and health-related quality of life in African-American elderly. *Ann Behav Med.* 2000 Spring;22(2):116-120.
60. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Román-Sánchez P, González V, Amorós C, Montserrat JM. Obstructive sleep apnea has little impact on quality of life in the elderly. *Sleep Med.* 2009;10(1):104-111.
61. 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.
62. Hayley AC, Williams LJ, Kennedy GA, Holloway KL, Berk M, Brennan-Olsen SL, Pasco JA. Excessive daytime sleepiness and falls among older men and women: cross-sectional examination of a population-based sample. *BMC Geriatr.* 2015;15:74.
63. Lopes JM, Dantas FG, Medeiros JL. Excessive daytime sleepiness in the elderly: association with cardiovascular risk, obesity and depression. *Rev Bras Epidemiol.* 2013;16(4):872-879.
64. Empana JP, Dauvilliers Y, Dartigues JF, Ritchie K, Gariépy J, Jouven X, Tzourio C, Amouyel P, Besset A, Ducimetiere P. Excessive daytime sleepiness is an independent risk indicator for cardiovascular mortality in community-dwelling elderly: the three city study. *Stroke.* 2009;40(4):1219-1224.
65. Gooneratne NS, Weaver TE, Cater JR, Pack FM, Arner HM, Greenberg AS, Pack AI. Functional outcomes of excessive daytime sleepiness in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(5):642-649.
66. Hara C, Stewart R, Lima-Costa MF, Rocha FL, Fuzikawa C, Uchoa E, Firmo JO, Castro-Costa É. Insomnia subtypes and their relationship to excessive daytime

- sleepiness in Brazilian community-dwelling older adults. *Sleep*. 2011;34(8):1111-1117.
67. Onen F, Moreau T, Gooneratne NS, Petit C, Falissard B, Onen SH. Limits of the Epworth Sleepiness Scale in older adults. *Sleep Breath*. 2013;17(1):343-350.
68. Spira AP, Beaudreau SA, Stone KL, Kezirian EJ, Lui LY, Redline S, Ancoli-Israel S, Ensrud K, Stewart A; Osteoporotic Fractures in Men Study. Reliability and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index and the Epworth Sleepiness Scale in older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(4):433-439.
69. Martinez D, Breitenbach TC, Lumertz MS, Alcântara DL, da Rocha NS, Cassol CM, Lenz Mdo C. Repeating administration of Epworth Sleepiness Scale is clinically useful. *Sleep Breath*. 2011;15(4):763-773.
70. Broderick JE, Junghaenel DU, Schneider S, Piloni JJ, Stone AA. Pittsburgh and Epworth sleep scale items: accuracy of ratings across different reporting periods. *Behav Sleep Med*. 2013;11(3):173-188.
71. Morrell MJ, Finn L, McMillan A, Peppard PE. The impact of ageing and sex on the association between sleepiness and sleep disordered breathing. *Eur Respir J*. 2012;40(2):386-393.
72. Farney RJ, Walker BS, Farney RM, Snow GL, Walker JM. The STOP-Bang equivalent model and prediction of severity of obstructive sleep apnea: relation to polysomnographic measurements of the apnea/hypopnea index. *J Clin Sleep Med*. 2011;7(5):459-465B.
73. Reis R, Teixeira F, Martins V, Sousa L, Batata L, Santos C, Moutinho J. Validation of a Portuguese version of the STOP-Bang questionnaire as a screening tool for obstructive sleep apnea: Analysis in a sleep clinic. *Rev Port Pneumol (2006)*. 2015;21(2):61-68.
74. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, et al. STOP Questionnaire: a tool to screen obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2008;108(5):812–821.

75. Chung F, Subramanyam R, Liao P, et al. High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth*. 2012;108(5):768–775.
76. Vana KD, Silva GE, Goldberg R. Predictive abilities of the STOP-Bang and Epworth Sleepiness Scale in identifying sleep clinic patients at high risk for obstructive sleep apnea. *Res Nurs Health*. 2013;36(1):84-94.
77. Vasu TS, Doghramji K, Cavallazzi R, Grewal R, Hirani A, Leiby B, Markov D, Reiter D, Kraft WK, Witkowski T. Obstructive sleep apnea syndrome and postoperative complications: clinical use of the STOP-BANG questionnaire. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;136(10):1020-1024.
78. Silva GE, Vana KD, Goodwin JL, Sherrill DL, Quan SF. Identification of patients with sleep disordered breathing: comparing the four-variable screening tool, STOP, STOP-Bang, and Epworth Sleepiness Scales. *J Clin Sleep Med*. 2011;7(5):467-472.
79. Luo J, Huang R, Zhong X, Xiao Y, Zhou J. STOP-Bang questionnaire is superior to Epworth sleepiness scales, Berlin questionnaire, and STOP questionnaire in screening obstructive sleep apnea hypopnea syndrome patients. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(17):3065-3070.
80. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *J Psychosom Res* 2000;48(6):555-560.
81. Gindin J, Shochat T, Chetrit A, Epstein S, Ben Israel Y, Levi S, Onder G, Carpenter I, Finne-Soveri H, van Hout H, Henrard JC, Nikolaus T, Topinkova E, Fialová D, Bernabei R; SHELTER project. Insomnia in long-term care facilities: a comparison of seven European countries and Israel: the Services and Health for Elderly in Long TERM care study. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(11):2033-2039.
82. Kim WH, Kim BS, Kim SK, Chang SM, Lee DW, Cho MJ, Bae JN. Prevalence of insomnia and associated factors in a community sample of elderly individuals in South Korea. *Int Psychogeriatr*. 2013;25(10):1729-1737.
83. Ogunbode AM, Adebusoye LA, Olowookere OO, Owolabi M, Ogunniyi A. Factors Associated with Insomnia among Elderly Patients Attending a Geriatric Centre in Nigeria. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2014;2014:780535.

84. Foley DJ, Monjan AA, Brown SL et al. Sleep complaints among elderly persons: An epidemiologic study of three communities. *Sleep* 1995; 18(6):425-432.
85. Gooneratne NS, Gehrman PR, Nkwuo JE et al. Consequences of comorbid insomnia symptoms and sleep-related breathing disorder in elderly subjects. *Arch Intern Med* 2006; 166(16):1732-1738.
86. Lichstein KL, Riedel BW, Lester KW et al. Occult sleep apnea in a recruited sample of older adults with insomnia. *J Consult Clin Psychol* 1999; 67(3):405–410.
87. Jaussent I, Bouyer J, Ancelin ML, Akbaraly T, Pérès K, Ritchie K, Besset A, Dauvilliers Y. Insomnia and daytime sleepiness are risk factors for depressive symptoms in the elderly. *Sleep*. 2011;34(8):1103-1110.
88. Yokoyama E, Kaneita Y, Saito Y, Uchiyama M, Matsuzaki Y, Tamaki T, Munezawa T, Ohida T. Association between depression and insomnia subtypes: a longitudinal study on the elderly in Japan. *Sleep*. 2010;33(12):1693-1702.
89. Nakazaki C, Noda A, Koike Y, Yamada S, Murohara T, Ozaki N. Association of insomnia and short sleep duration with atherosclerosis risk in the elderly. *Am J Hypertens*. 2012;25(11):1149-1155.
90. Nagai M, Hoshida S, Nishikawa M, Shimada K, Kario K. Sleep duration and insomnia in the elderly: associations with blood pressure variability and carotid artery remodeling. *Am J Hypertens*. 2013;26(8):981-989.
91. Jaussent I, Empana JP, Ancelin ML, Besset A, Helmer C, Tzourio C, Ritchie K, Bouyer J, Dauvilliers Y. Insomnia, daytime sleepiness and cardio-cerebrovascular diseases in the elderly: a 6-year prospective study. *PLoS One*. 2013;8(2):e56048.
92. Johansson P, Alehagen U, Svanborg E, Dahlström U, Broström A. Sleep disordered breathing in an elderly community-living population: Relationship to cardiac function, insomnia symptoms and daytime sleepiness. *Sleep Med*. 2009;10(9):1005-1011.
93. Krystal AD, Durrence HH, Scharf M, Jochelson P, Rogowski R, Ludington E, Roth T. Efficacy and Safety of Doxepin 1 mg and 3 mg in a 12-week Sleep Laboratory and

- Outpatient Trial of Elderly Subjects with Chronic Primary Insomnia. *Sleep*. 2010;33(11):1553-1561.
94. Lankford A, Rogowski R, Essink B, Ludington E, Heith Durrence H, Roth T. Efficacy and safety of doxepin 6 mg in a four-week outpatient trial of elderly adults with chronic primary insomnia. *Sleep Med*. 2012;13(2):133-138.
95. Lankford DA, Corser BC, Zheng YP, Li Z, Snavely DB, Lines CR, Deacon S. Effect of gaboxadol on sleep in adult and elderly patients with primary insomnia: results from two randomized, placebo-controlled, 30-night polysomnography studies. *Sleep*. 2008;31(10):1359-1370.
96. Guilleminault C, Silvestri R, Mondini S, Coburn S. Aging and sleep apnea: action of benzodiazepine, acetazolamide, alcohol, and sleep deprivation in a healthy elderly group. *J Gerontol*. 1984;39(6):655-661.
97. Walsh JK, Salkeld L, Knowles LJ, Tasker T, Hunneyball IM. Treatment of elderly primary insomnia patients with EVT 201 improves sleep initiation, sleep maintenance, and daytime sleepiness. *Sleep Med*. 2010;11(1):23-30.
98. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-1235.
99. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *Am J Epidemiol* 2013;167(9):1006–1014.
100. 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):441-446.
101. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on Sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:144-148.

102. Whittle AT, Marshall I, Mortimore IL, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck soft tissue and fat distribution: comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging. *Thorax* 1999;54:323-328.
103. Flemons WW. Obstructive Sleep Apnea *N Engl J Med* 2002;347:498-504.
104. Ng SS, Chan TO, To KW, Chan KK, Ngai J, Tung A, Ko FW, Hui DS. Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome and CPAP adherence in the elderly Chinese population. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119829.
105. Geib T, Plappert N, Roth T, Popp R, Birner C, Maier LS, Pfeifer M, Arzt M. Prevalence of Sleep-Disordered Breathing-Related Symptoms in Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Can J Cardiol*. 2015;31(7):839-845.
106. Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia - Revisited - The bad ugly and good: Implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev*. 2014;20:27-45.
107. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(1):19-25.
108. Lurie A. Cardiovascular disorders associated with obstructive sleep apnea. *Adv Cardiol*. 2011;46:197-266.
109. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA*. 2003;290(14):1906-1914.
110. 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(19):1378-1384.
111. Friedman O, Bradley TD, Chan CT, Parkes R, Logan AG. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in drug-resistant hypertension. *Hypertension*. 2010;56(6):1077-82.

112. 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(4):927-933.
113. Martinez D, Klein C, Rahmeier L, da Silva RP, Fiori CZ, Cassol CM, Gonçalves SC, Bos AJ. Sleep apnea is a stronger predictor for coronary heart disease than traditional risk factors. *Sleep Breath*. 2012;16(3):695-701.
114. Utriainen KT, Airaksinen JK, Polo O, Raitakari OT, Pietilä MJ, Scheinin H, Helenius HY, Leino KA, Kentala ES, Jalonen JR, Hakovirta H, Salo TM, Laitio TT. Unrecognised obstructive sleep apnoea is common in severe peripheral arterial disease. *Eur Respir J*. 2012;41(3):616-620.
115. Kasai T, Bradley TD. Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(2):119-127.
116. Kourouklis SP, Vagiakis E, Paraskevaïdis IA, Farmakis D, Kostikas K, Parissis JT, Katsivas A, Kremastinos DT, Anastasiou-Nana M, Filippatos G. Effective sleep apnoea treatment improves cardiac function in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2012;20;168(1):157-162.
117. 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(14):1598-1605.
118. Kuniyoshi FH, Pusalavidyasagar S, Singh P, Somers VK. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnoea. *Indian J Med Res*. 2010;131:196-205.
119. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, Sahadevan J, Redline S; Sleep Heart Health Study. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(8):910-916.
120. Baranchuk A. Sleep apnea, cardiac arrhythmias, and conduction disorders. *J Electrocardiol*. 2012;45(5):508-512.

121. Lee CH, Khoo SM, Chan MY, Wong HB, Low AF, Phua QH, Richards AM, Tan HC, Yeo TC. Severe obstructive sleep apnea and outcomes following myocardial infarction. *J Clin Sleep Med*. 2011;7(6):616-621.
122. Lee CH, Khoo SM, Tai BC, Chong EY, Lau C, Than Y, Shi DX, Lee LC, Kailasam A, Low AF, Teo SG, Tan HC. Obstructive sleep apnea in patients admitted for acute myocardial infarction. Prevalence, predictors, and effect on microvascular perfusion. *Chest*. 2009;135(6):1488-1495.
123. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet*. 2009;373(9657):82-93.
124. Yaggi HK, Concato J, Kernan 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):2034-2041.
125. Capampangan DJ, Wellik KE, Parish JM, Aguilar MI, Snyder CR, Wingerchuk D, Demaerschalk BM. Is obstructive sleep apnea an independent risk factor for stroke? A critically appraised topic. *Neurologist*. 2010;16(4):269-273.
126. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study*. *JAMA* 2000; 283(14):1829-1836.
127. 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(19):1378-1384.
128. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ*. 2000;320(7233):479-482.
129. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National

Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003;42(6):1206-1252.

130. Saint Martin M, Roche F, Thomas T, Collet P, Barthélémy JC, Sforza E. Association of body fat composition and obstructive sleep apnea in the elderly: A longitudinal study. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23(7):1511-1516.
131. Degache F, Sforza E, Dauphinot V, Celle S, Garcin A, Collet P, Pichot V, Barthélémy JC, Roche F; PROOF Study Group. Relation of central fat mass to obstructive sleep apnea in the elderly. *Sleep*. 2013;36(4):501-507.
132. Assoumou HG, Gaspoz JM, Sforza E, Pichot V, Celle S, Maudoux D, Kossovsky M, Chouchou F, Barthelemy JC, Roche F. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome in an elderly healthy population: the SYNAPSE cohort. *Sleep Breath*. 2012;16(3):895-902.
133. Wang L, Li J, Xie Y, Zhang XG. Association between serum homocysteine and oxidative stress in elderly patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Biomed Environ Sci*. 2010;23(1):42-47.
134. Teramoto S, Yamaguchi Y, Yamamoto H, Hanaoka Y, Ishii M, Shinichiro H, Kume H, Akishita M, Ouchi Y. Increase in oxidative stress levels in elderly patients with obstructive sleep apnea syndrome: effects of age and sex. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(3):569-571.
135. Wang H, Zhang X, Yang Y, Yin K, Huang G. Relationship between sleep apnea hypopnea syndrome and cardiovascular events in elderly Chinese snorers. *Chin Med J (Engl)*. 2002;115(12):1829-1832.
136. Munoz R, Duran-Cantolla J, Martínez-Vila E, Gallego J, Rubio R, Aizpuru F, De La Torre G. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke*. 2006;37(9):2317-2321.
137. Nieto FJ, Herrington DM, Redline S, Benjamin EJ, Robbins JA. Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(3):354-360.

138. Kim T, Lee CS, Lee SD, Kang SH, Han JW, Malhotra A, Kim KW, Yoon IY. Impacts of comorbidities on the association between arterial stiffness and obstructive sleep apnea in the elderly. *Respiration*. 2015;89(4):304-311.
139. Trimer R, Cabidu R, Sampaio LL, Stirbulov R, Poiaras D, Guizilini S, Bianchi AM, Costa FS, Mendes RG, Delfino A Jr, Arena R, Borghi-Silva A. Heart rate variability and cardiorespiratory coupling in obstructive sleep apnea: elderly compared with young. *Sleep Med*. 2014;15(11):1324-1331.
140. Watanabe T, Mano T, Iwase S, Sugiyama Y, Okada H, Takeuchi S, Furui H, Kobayashi F. Enhanced muscle sympathetic nerve activity during sleep apnea in the elderly. *J Auton Nerv Syst*. 1992;37(3):223-226.
141. Sforza E, Thomas T, Barthélémy JC, Collet P, Roche F. Obstructive sleep apnea is associated with preserved bone mineral density in healthy elderly subjects. *Sleep*. 2013;36(10):1509-1515.
142. Ju G, Yoon IY, Lee SD, Kim TH, Choe JY, Kim KW. Effects of sleep apnea syndrome on delayed memory and executive function in elderly adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(6):1099-1103.
143. Ancoli-Israel S, Klauber MR, Butters N, Parker L, Kripke DF. Dementia in institutionalized elderly: relation to sleep apnea. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(3):258-263.
144. Daulatzai MA. Evidence of neurodegeneration in obstructive sleep apnea: Relationship between obstructive sleep apnea and cognitive dysfunction in the elderly. *J Neurosci Res*. 2015.
145. Bliwise DL, Bliwise NG, Partinen M, Pursley AM, Dement WC. Sleep apnea and mortality in an aged cohort. *Am J Public Health*. 1988;78(5):544-547.
146. Ancoli-Israel S, Klauber MR, Kripke DF, Parker L, Cobarrubias M. Sleep apnea in female patients in a nursing home. Increased risk of mortality. *Chest*. 1989;96(5):1054-1058.

147. Mant A, King M, Saunders NA, Pond CD, Goode E, Hewitt H. Four-year follow-up of mortality and sleep-related respiratory disturbance in non-demented seniors. *Sleep*. 1995;18(6):433-438.
148. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Fell R, Stepnowsky C, Estline E, Khazeni N, Chinn A. Morbidity, mortality and sleep-disordered breathing in community dwelling elderly. *Sleep*. 1996;19(4):277-282.
149. Noda A, Okada T, Yasuma F, Sobue T, Nakashima N, Yokota M. Prognosis of the middle-aged and aged patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1998;52(1):79-85.
150. Marti S, Sampol G, Muñoz X, Torres F, Roca A, Lloberes P, Sagalés T, Quesada P, Morell F. Mortality in severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Respir J*. 2002;20(6):1511-1518.
151. Lavie P, Lavie L. Unexpected survival advantage in elderly people with moderate sleep apnoea. *J Sleep Res*. 2009;18(4):397-403.
152. Gooneratne NS, Richards KC, Joffe M, Lam RW, Pack F, Staley B, Dinges DF, Pack AI. Sleep disordered breathing with excessive daytime sleepiness is a risk factor for mortality in older adults. *Sleep*. 2011;34(4):435-442.
153. Johansson P, Alehagen U, Ulander M, Svanborg E, Dahlström U, Broström A. Sleep disordered breathing in community dwelling elderly: associations with cardiovascular disease, impaired systolic function, and mortality after a six-year follow-up. *Sleep Med*. 2011;12(8):748-753.
154. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Catalán-Serra P, Soler-Cataluña JJ, Almeida-Gonzalez C, De la Cruz Morón I, Durán-Cantolla J, Montserrat JM. 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):909-916.
155. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí 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.
156. 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.
157. 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.
158. Giles TL, Lasserson TJ, Smith B, White J, Wright JJ, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD001106.
159. 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.
160. Gay P, Weaver T, Loube D, Iber C; Positive Airway Pressure Task Force; Standards of Practice Committee; American Academy of Sleep Medicine. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep*. 2006;29:381-401.
161. Patel SR, White DP, Malhotra A, Stanchina ML, Ayas NT. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2003;163(5):565-571.
162. 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.
163. Antic NA, Catcheside P, Buchan C, Hensley M, Naughton MT, Rowland S, Williamson B, Windler S, McEvoy RD. The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA. *Sleep*. 2011;34(1):111-119.

164. Claudia de Oliveira A, Martinez D, Massierer D, Gus M, Cadaval Gonçalves S, Ghizzoni F, Maria Steinhorst A, Beltrami Moreira L, Costa Fuchs S, Fuchs FD. The antihypertensive effect of positive airway pressure on resistant hypertension of patients with obstructive sleep apnea: a randomized, double-blind, clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(3):345-347.
165. Rao M, Rajda G, Uppuluri S, Beck GR, Liu L, Bisognano JD. The role of continuous positive airway pressure in the treatment of hypertension in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a review of randomized trials. *Rev Recent Clin Trials*. 2010;5(1):35-42.
166. Alajmi M, Mulgrew AT, Fox J, Davidson W, Schulzer M, Mak E, Ryan CF, Fleetham J, Choi P, Ayas NT. Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lung*. 2007;185(2):67-72.
167. Wallace DM, Vargas SS, Schwartz SJ, Aloia MS, Shafazand S. Determinants of continuous positive airway pressure adherence in a sleep clinic cohort of South Florida Hispanic veterans. *Sleep Breath*. 2013;17(1):351-363.
168. Aloia MS. Understanding the problem of poor CPAP adherence. *Sleep Med Rev*. 2011;15(6):341-342.
169. Yang MC, Lin CY, Lan CC, Huang CY, Huang YC, Lim CS, Liu YC, Wu YK. Factors affecting CPAP acceptance in elderly patients with obstructive sleep apnea in Taiwan. *Respir Care*. 2013;58(9):1504-1513.
170. Kostikas K, Browne HA, Ghiassi R, Adams L, Simonds AK, Morrell MJ. The determinants of therapeutic levels of continuous positive airway pressure in elderly sleep apnea patients. *Respir Med*. 2006;100(7):1216-1225.
171. Gotsopoulos H, Kelly JJ, Cistulli PA. Oral Appliance therapy reduces blood pressure in obstructive Sleep apnea: a randomized, controlled Trial. *Sleep, Winchester* 2004;27(5): 934-941.

172. Milman RP, Redline S, Carlisle CC, Assaf A, Levinson PD. Daytime hypertension in obstructive Sleep apnea. Prevalence and contributing risk factors. *Chest*, 1991; 99(4):861-866.
173. 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.
174. 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.
175. D'Ambrosio C, Bowman T, Mohsenin V. Quality of life in patients with obstructive sleep apnea: effect of nasal continuous positive airway pressure—a prospective study. *Chest*. 1999;115(1):123-129.
176. Haniffa M, Lasserson TJ, Smith I. Interventions to improve compliance with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD003531.
177. Rajagopal KR, Bennett LL, Dillard TA, Tellis CJ, Tenholder ME. Overnight nasal CPAP improves hypersomnolence in sleep apnea. *Chest* 1986; 90(2):172-177.
178. Derderian SS, Bridenbaugh RH, Rajagopal KR. Neuropsychologic symptoms in obstructive sleep apnea improve after treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 1988;94(5):1023-1027.
179. AlGhanim N, Comondore VR, Fleetham J, Marra CA, Ayas NT. The economic impact of obstructive sleep apnea. *Lung* 2008;186(1):7-12.
180. 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.

181. Yagihara F, Lucchesi LM, D'Almeida V, Mello MT, Tufik S, Bittencourt LR. Oxidative stress and quality of life in elderly patients with obstructive sleep apnea syndrome: are there differences after six months of Continuous Positive Airway Pressure treatment? *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(6):565-572.
182. Guilleminault C, Lin CM, Gonçalves MA, Ramos E. A prospective study of nocturia and the quality of life of elderly patients with obstructive sleep apnea or sleep onset insomnia. *J Psychosom Res*. 2004;56(5):511-515.
183. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Catalán-Serra P, Soler-Cataluña JJ, Almeida-Gonzalez C, De la Cruz Morón I, Durán-Cantolla J, Montserrat JM. 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):909-916.
184. Nishihata Y, Takata Y, Usui Y, Kato K, Yamaguchi T, Shiina K, Yamashina A. Continuous positive airway pressure treatment improves cardiovascular outcomes in elderly patients with cardiovascular disease and obstructive sleep apnea. *Heart Vessels*. 2015;30(1):61-69.
185. Zhang X, Yin K, Wang H, Su M, Yang Y. Effect of continuous positive airway pressure treatment on elderly Chinese patients with obstructive sleep apnea in the prethrombotic state. *Chin Med J (Engl)*. 2003;116(9):1426-1428.
186. Dalmases M, Solé-Padullés C, Torres M, Embid C, Nuñez MD, Martínez-García MÁ, Farré R, Bargalló N, Bartrés-Faz D, Montserrat JM. Effect of CPAP on Cognition, Brain Function and Structure among Elderly Patients with Obstructive Sleep Apnea: a Randomized Pilot Study. *Chest*. 2015 Jun 11.
187. Ou Q, Chen YC, Zhuo SQ, Tian XT, He CH, Lu XL, Gao XL. Continuous Positive Airway Pressure Treatment Reduces Mortality in Elderly Patients with Moderate to Severe Obstructive Severe Sleep Apnea: A Cohort Study. *PLoS One*. 2015;10(6):e0127775.
188. Onen SH, Onen F, Albrand G, Decullier E, Chapuis F, Dubray C. Pain tolerance and obstructive sleep apnea in the elderly. *J Am Med Dir Assoc*. 2010;11(9):612-616.

189. Frohnhofen H, Heuer HC, Kanzia A, Firat A. Influence of type of treatment for sleep apnea on activities of daily living in a sample of elderly patients with severe sleep apnea. *J Physiol Pharmacol.* 2009;60 Suppl 5:51-55.
190. Bloch KE. Alternatives to CPAP in the treatment of the obstructive sleep apnea syndrome. *Swiss Med Wkly* 2006;136(17-18):261-267.
191. Lim J, Lasserson TJ, Fleetham J, et al. Oral appliances for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD004435.
192. Marklund M, Franklin KA. Treatment of elderly patients with snoring and obstructive sleep apnea using a mandibular advancement device. *Sleep Breath.* 2015;19(1):403-405.
193. American Academy of Sleep Medicine. Diagnostic and coding manual, 2nd Vol III Westchester: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
194. 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.
195. Hoffstein V. Review of oral appliance for treatment of Sleep - disordered breathing *Sleep breathe.* 2007;11(1):1-22.
196. 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.
197. 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.
198. Hoekema A, Stegenga B, De Bont LG. Efficacy and co-morbidity of oral appliances in the treatment of obstructive Sleep apnea-hypopnea: a systematic review. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004;15(3):137-155.
199. Lim MJ, Lasserson TJ, Fleetham J, Wright JJ. Oral appliances for obstructive Sleep apnoea. *Cochrane Database of systematic Reviews* 2006; (1):CD004435.

200. Bernhold M, Bondemark LA. A magnetic appliance for treatment of snoring patients with and without obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, St Louis, 1998; 113(2):144-155.
201. Hoekema A, Hovinga B, Stegenga B, De Bont LGM. Craniofacial morphology and obstructive sleep apnoea: a cephalometric analysis. *J Oral Rehabil*, Oxford 2003; 30(7):690-696.
202. Warunek SP. Oral appliance therapy in sleep apnea syndromes: a review. *Semin Orthod*, Philadelphia, 2004;10(1):73-89.
203. Ryan C, Lowe LL, Peat D, Fleetham JA, Lowe AA. A mandibular advancement oral appliance therapy for obstructive sleep apnea: effect on awake caliber of velopharynx. *Thorax*, London 1999;54(11):972-977.
204. Gale DL, Sawyer RH, Woodcock A, Stone P, Thompson R, O'Brien K. Do oral appliances enlarge the airway in patients with obstructive sleep apnea? A prospective computerized tomographic study. *Eur J Orthod*, London, 2000;22(2):159-168.
205. Kyung SH, Park YC, Pae YK. Obstructive sleep apnea with the oral appliance. Experience pharyngeal size and shape changes in three dimensions. *Angle Orthod*, 2005; 75(1):15-22.
206. Haviv Y, Bachar G, Aframian DJ, Almozino G, Michaeli E, Benoliel R. A 2-year mean follow-up of oral appliance therapy for severe obstructive sleep apnea; a cohort study. *Oral Dis* 2015; 21(3):386-392.
207. Sutherland K, Deane SA, Chan AS, Schwab RJ, Ng AT, Darendeliler MA, Cistulli PA. Comparative effects of two oral appliances on upper airway structure in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2011;34(4):469-477.
208. Anandam A, Patil M, Akinnusi M, Jaoude P, El-Solh AA. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnoea treated with continuous positive airway pressure or oral appliance: an observational study. *Respirology*. 2013;18(8):1184-1190.

209. Marklund M, Stenlund H, Franklin KA. Mandibular advancement devices in 630 men and women with obstructive sleep apnea and snoring: tolerability and predictors of treatment success. *Chest*. 2004;125(4):1270–1278
210. Marklund M, Franklin KA. Treatment of elderly patients with snoring and obstructive sleep apnea using a mandibular advancement device. *Sleep Breath*. 2014. May 2. [Epub ahead of print].
211. American Heart Association. "Restricting calories may improve sleep apnea, blood pressure in obese people." *ScienceDaily*. ScienceDaily, 2014. [www.sciencedaily.com/releases/2014/09/140910190102.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2014/09/140910190102.htm) [Acessado em 20 de setembro de 2014.]
212. Tuomilehto HP, Seppä JM, Partinen MM, Peltonen M, Gylling H, Tuomilehto JO, Vanninen EJ, Kokkarinen J, Sahlman JK, Martikainen T, Soini EJ, Randell J, Tukiainen H, Uusitupa M; Kuopio Sleep Apnea Group. Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(4):320-327.
213. Tuomilehto H, Gylling H, Peltonen M, Martikainen T, Sahlman J, Kokkarinen J, Randell J, Tukiainen H, Vanninen E, Partinen M, Tuomilehto J, Uusitupa M, Seppä J; Kuopio Sleep Apnea Group. Sustained improvement in mild obstructive sleep apnea after a diet- and physical activity-based lifestyle intervention: postinterventional follow-up. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(4):688-696.
214. Padmanabhan S, Chitharanjan AB, Ramkumar S, Nandakumar N, Ravindran C. Surgical-orthodontic management of severe sleep apnea. *J Clin Orthod*. 2011;45(9):507-512;516.
215. Bouchard C, Troulis MJ, Kaban LB. Management of obstructive sleep apnea: role of distraction osteogenesis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2009;21(4):459-475.
216. Wittenborn W, Panchal J, Marsh JL, Sekar KC, Gurley J. Neonatal distraction surgery for micrognathia reduces obstructive apnea and the need for tracheotomy. *J Craniofac Surg*. 2004;15(4):623-630.

217. Verse T, Kroker BA, Pirsig W, Brosch S. Tonsillectomy as a treatment of obstructive sleep apnea in adults with tonsillar hypertrophy. *Laryngoscope*. 2000;110(9):1556-1559.
218. Mitchell RB. Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children: outcome evaluated by pre- and postoperative polysomnography. *Laryngoscope*. 2007;117(10):1844-1854.
219. Kim SH, Eisele DW, Smith PL, Schneider H, Schwartz AR. Evaluation of patients with sleep apnea after tracheotomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124(9):996-1000.
220. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, Lijmer JG, Moher D, Rennie D, de Vet HC; STARD Group. Toward complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Acad Radiol*. 2003;10(6):664-669.

**ARTIGO EM INGLÊS****Diagnostic Accuracy of Questionnaires to Identify Sleep Apnea in the Elderly**

Carolina Caruccio Montanari<sup>1\*</sup>; Denis Martinez<sup>1,2,3</sup>; Martina Madalena Pedroso<sup>2</sup>;  
Emerson Martins<sup>2</sup>; Micheli Fagundes<sup>2</sup>; Letícia Maria Tedesco Silva<sup>3</sup>;  
Pedro Lopez<sup>3</sup>; Roberto Pacheco da Silva<sup>2</sup>; Cintia Zappe Fiori<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Graduated Program in Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>2</sup> Graduated Program in Cardiology and Cardiovascular Sciences, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>3</sup> Cardiology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, HCPA, Porto Alegre, RS, Brazil

\* Correspondence should be addressed to:

Cardiology Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre;

Rua Ramiro Barcelos, 2350 Porto Alegre, RS, Brazil.

Tel.: +55 51 3359 8289; fax: +55 51 3022 2282+23.

E-mail address: carolmontanari@gmail.com

## ABSTRACT

**Background:** The usefulness of questionnaires for diagnosis of sleep apnea is well established in adults, but remains undefined in the elderly population.

**Objective:** To evaluate the predictive properties of the most commonly employed questionnaires in physically independent elderly people from the general population.

**Design:** Cross-sectional.

**Setting:** Public health primary care unit affiliated to university hospital.

**Participants:** Physically independent snorers aged 65 to 80 years adscript to a university hospital were approached by telephone and invited to participate.

**Measurements:** Participants underwent portable polysomnography. Sensitivity, specificity, positive and negative likelihood ratios, area under the ROC curve, and classical psychometrics were used to assess diagnostic accuracy and measurement properties of three validated instruments for use in the general population, making their usability in elderly populations uncertain.

**Results:** A sample of 131 independently-living elderly people, 50% male, 58% retired, was included. For identifying  $AHI \geq 15$ , an  $Epworth > 6$  had an accuracy of 61%.  $Epworth > 10$ , the usually employed cut-off point in adults, had poorer diagnostic performance. Male gender and retirement were protective of more severe OSA. For predicting  $AHI \geq 15$ , the area under the ROC curve for  $Epworth > 6$  was significant, but not for  $STOP-Bang > 2$  and  $Athens > 5$ . In logistic regression to predict  $AHI \geq 15$ , after controlling for several confounders,  $Epworth > 6$ , and  $Athens > 5$  were the only variables that remained significant in the model.

**Conclusion:** In independent elderly, an Epworth sleepiness scale cut-point of 6 has better diagnostic performance than commonly employed questionnaires to predict an  $AHI \geq 15$ .

**Keywords:** Sleep apnea, Obstructive sleep apnea, Sleep apnea screening, Elderly, Sensitivity and specificity.

## INTRODUCTION

Obstructive sleep apnea (OSA) is a common sleep disorder characterized by repetitive episodes of apnea and hypopnea during sleep.<sup>1</sup> Most people exhibit a few of these events every night, but only an apnea-hypopnea index (AHI) above 5 events per hour is considered medically relevant. Elderly individuals are more prone to have OSA making some authors to propose a limit of 10/hour as normal.<sup>2</sup> One epidemiological study reported AHI>5/hour in 95% of the men and women with age 70 years or over.<sup>3</sup> The coexistence of obesity, hypertension, diabetes mellitus, and stroke makes OSA more ominous in the elderly.<sup>4</sup>

Despite being a public health problem<sup>5,6</sup>, OSA remains underdiagnosed.<sup>7</sup> Explanations for the exclusion of OSA from the medical assessment routine are the cost and trouble to undergo polysomnography.<sup>8</sup> Questionnaires have been proposed as low-cost instruments for the identification of people in who polysomnography could be necessary to clarify the relevance of OSA in the clinical complaints of a patient. Three main instruments are used to assess risk for apnea<sup>9</sup> and its main symptoms.<sup>10,11</sup> Sleepiness<sup>12</sup> and insomnia<sup>13</sup> are the most common OSA symptoms, but about one-quarter of the patients are asymptomatic.<sup>11</sup> The instruments were designed for use in the general population, making their usability in elderly populations uncertain.

An ongoing clinical trial of OSA therapy by our group created the need to screen for OSA among the elderly. The lack of well-defined criteria for OSA prediction in this age group represented a challenge in the execution of the study. The high prior probability and the same prevalence in both sexes make criteria such as age and gender unnecessary for diagnosis of OSA. The present analysis was performed to assess the predictive properties of the most commonly employed questionnaires in physically-independent elderly people from the general population.

## **METHODS**

### **Study design**

This is a cross-sectional analysis of the ongoing ORACLE study, previously inscribed in clinicaltrials.gov under the number NCT02325089. The study was approved by the institutional Ethics Committee under the number 140069. This committee is accredited by the Office of Human Research Protection as an Institutional Review Board (IRB0000921). The protocol followed the STAndards for the Reporting of Diagnostic (STARD) list.<sup>14</sup>

### **Participants**

Individuals aged 65-80 years from the listing of a primary care unit affiliated to a university hospital were screened by telephone. The inclusion criterion was scoring at least 1 point in a modified STOP-bang questionnaire. We considered the Age and Gender questions unnecessary in an elderly population. The removal of these two questions created the STOP-bn instrument. The exclusion criteria were: illiteracy, odontological issues, already receiving treatment for OSA, disabling disease or social condition impairing the capacity to participate in the study, participation in another clinical trial, and physical dependence indicated by a Barthel score below 100.<sup>15</sup>

Eligible individuals were invited to attend the institutional clinical research center for reading and signing the informed consent term. The volunteers who agreed to participate were instructed on how to install the portable polysomnography device at home.

Individuals with  $AHI \geq 15$  were considered as cases and the remaining as controls. Even individuals with AHI in the severity range excluded from the ORACLE trial were included in the present analysis.

### **Measurements**

#### ***Anthropometric and clinical assessments***

Body weight and height were measured. The body mass index was calculated as weight in kilograms divided by the square of the height in meters. Neck and waist circumferences were measured as previously described. Blood pressure was measured with a periodically calibrated sphygmomanometer, in the sitting position after at least 15 minutes of rest.

### ***Polysomnography***

All participants underwent type III portable polysomnography overnight at home. The use of such monitoring for the diagnosis of OSA has been validated by our research group.<sup>16</sup> The equipment employed in the study (Embletta Gold) show diagnostic performance similar to in-laboratory attended polysomnography.<sup>17</sup>

Recorded sleep data were scored manually by experienced laboratory technicians blinded to clinical data. The AHI in events/hour was scored according with the criteria of the American Academy of Sleep Medicine (AASM).<sup>18</sup> Minimum oxygen saturation was analyzed. Apnea and hypopnea were defined as recommended by the AASM. OSA was defined as AHI>5 events/h. Severity of OSA was classified as, mild OSA: AHI≥5 and <15 events/h, moderate OSA: AHI≥15 and <30 events/h, and severe OSA: AHI≥30 events/h. Patients with AHI<5 events/h were referred without OSA.

### ***Sleep questionnaires***

The participants were interviewed in a new visit after the polysomnography. Among all the procedures of the ORACLE trial, subjects replied the three instruments analyzed in this study: Epworth sleepiness scale, STOP-bang, and Athens insomnia scale.

The Epworth sleepiness scale (Epworth) ascribes scores from 0 to 3 to the chance of dozing off in eight soporific situations, totaling 0-24 points. It records the likelihood that someone will fall sleep during eight daily activities as: 1) sitting and reading; 2) watching television; 3) sitting in a public space 4) being passenger in a car for 1 hour; 5) lying down in the afternoon; 6) sitting and talking to someone 7) sitting after a meal without alcohol, and 8) stopped in a car for few minutes. Sleepiness is considered excessive in the general population when the score of the Epworth is above 10.<sup>12</sup>

The STOP-bang instrument may total 0-8 points attributing one point to each positive answer to the following questions: loud Snoring, Tiredness, Observed apnea, high blood Pressure, Body mass index >35kg/m<sup>2</sup>, Age >50 years, Neck circumference >40cm, and male Gender. The questionnaire has been validated to screen OSA. A score >2 has been considered as risk for OSA.<sup>19,20</sup>

The Athens insomnia scale (Athens)<sup>21</sup> is an instrument that evaluate insomnia through scores from 0 to 3 eight questions on symptoms of sleep difficulty, totaling 0-24 points. A score above 6 is considered diagnostic of insomnia disorder. The first four questions approach the sleep duration/fragmentation; the next four, the daytime consequences of insomnia; 1) sleep induction; 2) night awakenings; 3) final awakening; 4) sleep duration; 5) sleep quality; 6) daytime well-being; 7) functioning capacity; and 8) daytime sleepiness. Considering that OSA has also daytime consequences we employed the answers to the four last questions as a separate score of daytime consequence of poor sleep, irrespective of the cause.

### **Data analysis**

All participants with successful polysomnography and complete questionnaires were included in the analyses. SPSS software (SPSS, V.17, Chicago, USA) was used for to perform the statistical calculations. WinPepi (version 11:42, 2014) and Diagnostic test calculator software (version 2010042101, Copyright Alan Schwartz, 2002 to 2006) were used to perform sensibility and specificity calculations and to create the likelihood charts.

The data are presented as mean $\pm$ SD or frequency. The statistical tests used were Student's t test, chi<sup>2</sup>, Cronbach's alpha, factor analysis, Spearman's rho, and Pearson's correlation—are specified in the description of results.

ROC curve analysis was performed. To determine optimal cutoff values, the score with highest difference between sensitivity and 1-specificity was employed, for Epworth, STOP-bang, and Athens instruments. Area under the ROC curve was utilized to estimate the diagnostic accuracy of each question in Epworth, STOP-bang, and Athens to predict AHI $\geq$ 5,  $\geq$ 15,  $\geq$ 30.

Univariate crosstabs and logistic regressions were used to estimate adjusted odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI) for the association of risk factors and AHI $\geq$ 15. In the logistic regression analyses, the dependent variable or main outcome was AHI $\geq$ 15. The factors or variables of interest tested were: 1) Epworth $>$ 6, 2) STOP-bang $>$ 2, and 3) Athens $>$ 5. The control variables were: 1) male gender, 2) retired, 3) disease, including hypertension, diabetes, or depression; 4) smoker, past or present; 5) neck and 6) waist circumference, 7) age, 8) body mass index, and 9) alcohol use, past or present. A maximum of 12 variables were included in one model

to comply with parsimony principles. The results were considered statistically significant when the probability of alpha error was  $<0.05$ .

## RESULTS

The study was conducted between March 2014 and November 2015. The recruitment flowchart is shown in Figure 1. The clinical and demographic characteristics of the 131 participants are listed in Table 1. The AHI was in the normal range in 12%, in the 5-15 range, in 30%, between 15-30, in 38%, and above 30, in 20% of the subjects.

In Table 2 are shown the results of polysomnography and the scores of the sleep questionnaires. Snoring was present in 78% of the participants as the S score in the STOP. Men had higher mean scores of the Epworth than women ( $8\pm5$  vs.  $6\pm4$ ;  $P=0.005$ ). The prevalence of the Epworth $>6$  was higher in men than in the women (62% vs. 35%;  $P=0.002$ ). Retired people had similar Epworth score ( $7.1\pm4.2$  vs.  $7.9\pm4.9$ ;  $P=0.35$ ), but lower frequency of Epworth $>6$  (43% vs. 61%; OR: 0.49; 95% CI 0.23-1.04;  $P=0.06$ ) and Epworth  $>10$  (46% vs. 34%; OR: 0.36; 95% CI 0.15-0.84;  $P=0.02$ ).

The total scores were different between groups for Epworth and Athens. Taking the scores for each one of the 24 questions constituting the instruments, only two were significantly different: chance of dozing off while reading and frequency of high blood pressure (Table 3).

The Epworth score correlates neither with AHI, age, nor BMI. The STOP-bang score, because it includes a body mass index condition, was significantly correlated with body mass index ( $\rho=0.243$ ;  $P=0.012$ ). As it also attributes one point for male gender, men had a higher score ( $P<0.001$ ).

Women and men had similar percentages of AHI $\geq 15$  (63 vs. 53%, respectively;  $P=0.24$ ). The AHI was  $22\pm 13$  in women and  $18\pm 12$  in men ( $P=0.13$ ).

The ROC curves for the Epworth to predict AHI $\geq 15$  are shown in Figure 2. Table 4 shows the area under the ROC curve and significance for each question of Epworth, STOP-bang, and Athens to predict AHI $\geq 5$ ,  $\geq 15$ , and  $\geq 30$  events/h. The best performance of the three questionnaires was seen in the prediction of AHI $\geq 15$ .

Diagnostic performance of the Epworth to predict AHI $\geq 15$  is displayed in Table 5. The ROC curve of the Epworth to predict AHI $\geq 15$  is shown in Figure 2. Epworth $>6$  showed better diagnostic performance than Epworth  $>10$ . In men, the Epworth score has higher area under the curve than in women. In predicting AHI $\geq 15$ , the areas under the ROC curve for STOP-bang and Athens were not significant.

The reliability of the Epworth, assessed using Cronbach's alpha, was 0.73. The Cronbach's alpha for the STOP-bang was 0.52 and for the Athens, was 0.80.

The positive and negative likelihood ratios of the Epworth to predict  $AHI \geq 15$  were low but significant (Figure 3). STOP-bang and Athens were insufficient to change significantly the prior probability. Figure 4 show the multiple regression models and the stepwise forward conditional logistic to predict  $AHI \geq 15$ . In logistic regression to predict  $AHI \geq 15$ , after controlling for several confounders,  $Epworth > 6$ , and  $Athens > 5$  were the only variables that remained significant in the model.

## DISCUSSION

Based on extensive literature revision, this is the first study to assess the diagnostic performance of widely used sleep questionnaires in predicting OSA in an elderly population. The present results, based in an adequate sample size of independently-living aged individuals are suitable for immediate clinical applicability. One of the main study findings is a lower cut-point for the Epworth sleepiness scale score. Also of clinical interest is the low prevalence of insomnia and the mixed results of the STOP-bang in this population.

OSA is considered a public health problem<sup>22</sup> and its treatment may reduce incidence of and mortality by cardiovascular disease.<sup>23</sup> OSA may affect up to one third of the adult population and increases with advancing age. Among young people, men are up to ten times more likely to have OSA than women; after the age of 60 years, the prevalence of OSA is equally high in both sexes.<sup>3,24</sup>

In elderly, the OSA can be a risk factor for cognitive disorders<sup>25,26</sup>, respiratory infections<sup>27</sup>, and falls.<sup>28</sup>

The Epworth was the only questionnaire capable of predicting  $AHI \geq 15$  in this sample. The Epworth cut-off point of 6 may be lower than the usual due to the elderly being mostly retired.

The Epworth is one of the most robust instruments to assess sleepiness and its psychometric properties have been tested through confirmatory factor analysis and Rasch analysis. In 2008, Smith et al.<sup>29</sup> analyzed the psychometric properties of the Epworth when used to evaluate sleep propensity in patients with OSA in the population regardless of age.

Martinez et al.<sup>30</sup> tested the clinical usefulness of repeating the Epworth in individuals with suspected OSA. The conclusion was that repeating the administration of Epworth in a clinical setting, regardless of age, increases its score, diagnostic accuracy, and correlation with OSA variables. To repeat the scale has a negligible cost and may trigger a potentially lifesaving process of OSA diagnosis and therapy. To dismiss the probability of OSA in a patient on the basis of an Epworth score below 10 may be unwise. This is even truer when concerning elderly people.

Martinez-Garcia et al.<sup>31</sup> showed a three times higher mortality in elderly people with untreated severe OSA. To lower the diagnostic threshold is a way to free elderly people from apnea-related morbimortality. Unfortunately, no combination of scores

was found that were fail-proof to avoid missing severe cases. In our sample, 8 of the 26 subjects with severe OSA had Epworth >10, while 12 had Epworth >6. On the other hand, trying to increase the sensitivity, we found 20 of the 26 severe cases with a STOP-bang >2, but 10 of the 16 cases with AHI<5 also were positive. The establishment of a method for screening OSA in elderly people is still a long way from settled.

In a cluster analysis<sup>11</sup>, found three main clinical patterns. In 822 patients with OSA, 25% were asymptomatic, 33% had insomnia symptoms, and 42% had excessive sleepiness. Our findings in an elderly people differ slightly from their results. Among our elderly, we found 49% with sleepiness, using Epworth >6; 26% with insomnia, using Athens >5; and 30% asymptomatic in all three instruments.

Ulander et al.<sup>32</sup> evaluated 1,168 subjects with mean age of 68±12 years. Ordinal regression as well as Rasch-based differential item functioning analyses were performed. The Epworth had small but reproducible differential item functioning for age in items 3, 4, and 8. The detected differential item functioning might be worth to consider in large-sample studies, although it probably has no effect on an individual basis.

Sforza et al.<sup>33</sup> observed that only 15% of elderly people were sleepy using cut-point of 10 with a mean Epworth score of 5.7±5.6 points. The most significant predictors for the occurrence of somnolence were male sex and depression.

Polysomnography is paramount for OSA diagnosis, but a full sleep study is indicated usually when a symptom, more often sleepiness, is present and preferably confirmed by a valid instrument. An abnormal score in the Epworth will prompt the physician to order polysomnography and motivate the patient to undergo the exam. Sleepiness is present in a majority of the OSA patients.<sup>11</sup> One determination of Epworth score below 10, therefore, should not preliminarily exclude the existence of sleepiness notably in a mostly retired population.

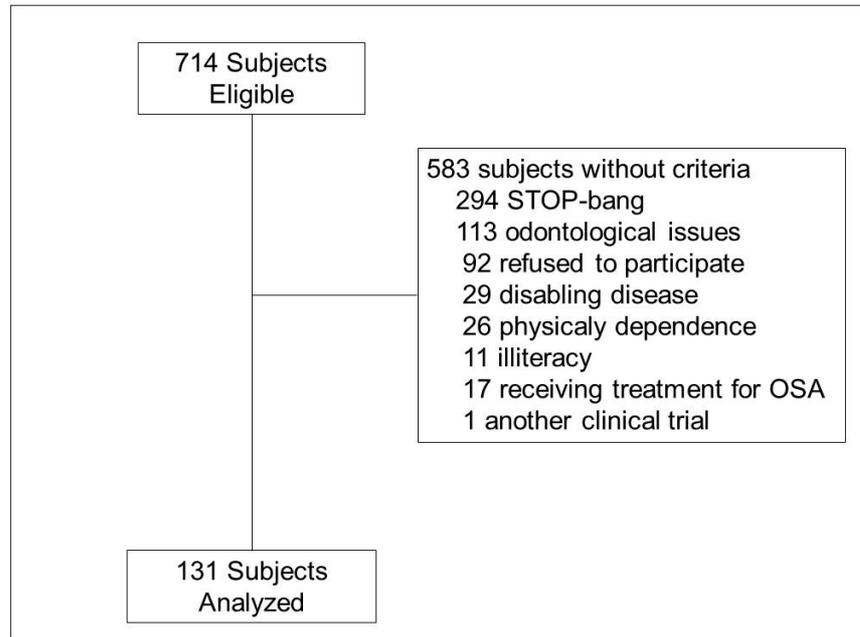
The predictive performance of the STOP-Bang and Athens questionnaire in the elderly patients could have been better with a larger sample. In conclusion, in independent elderly, an Epworth sleepiness scale cut-point of 6 has better diagnostic performance than commonly employed questionnaires to predict an AHI≥15.

**Conflict of interest**

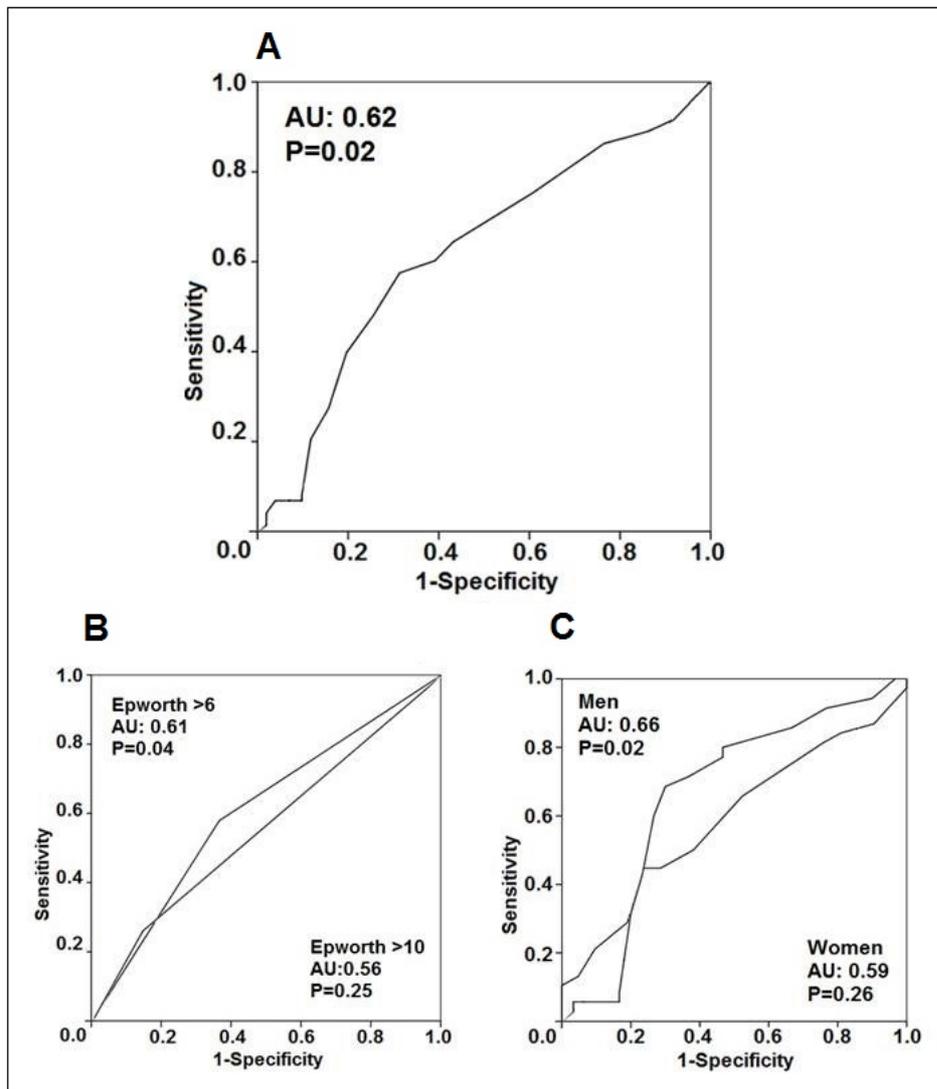
All authors contributed to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data; drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and final approval of the version to be published. This was not an industry-supported study. None of the authors declares any financial conflict of interest.

**Acknowledgements**

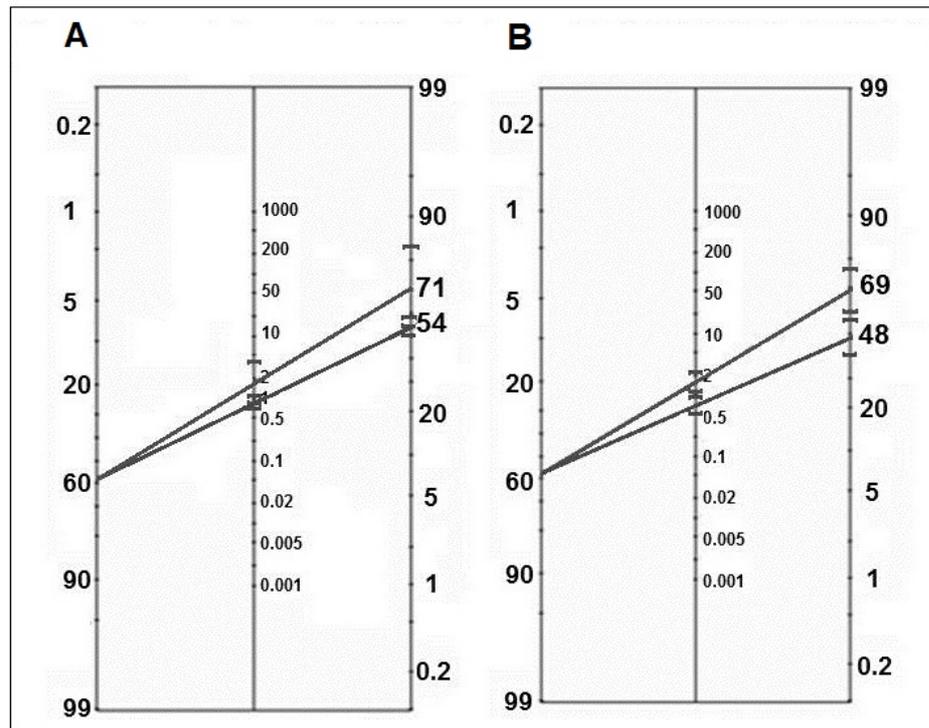
This study was supported by a grant from the Brazilian Ministry of Health (PPSUS-Fapergs), and by a grant from CNPq, CAPES, and FIPE - Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil for their financial support.



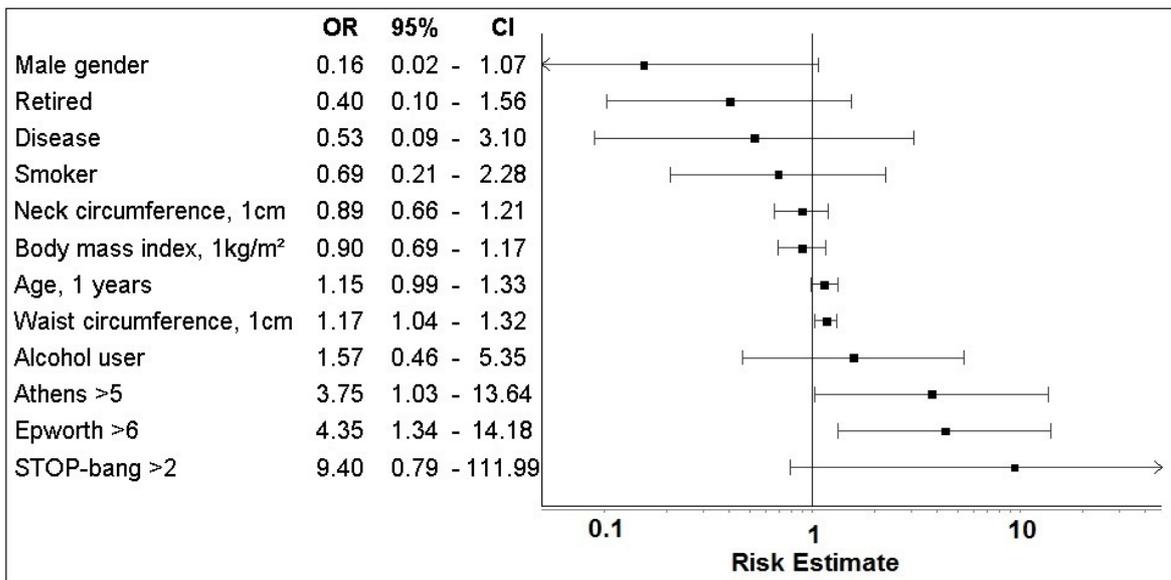
**Figure 1.** Flowchart of the study.



**Figure 2.** The curve ROC of the Epworth to predict  $AHI \geq 15$  is shown in Figure 2. (A) Epworth score to predict  $AHI \geq 15$ . (B) Epworth >6 and Epworth >10 to predict  $AHI \geq 15$ . (C) Epworth score to predict  $AHI \geq 15$ , per gender. AU: area under.



**Figure 3.** Prior and posterior probability of the Epworth > 10 (A) and > 6 (B) to predict  $AHI \geq 15$ .



**Figure 4.** Enter multiple regression model to predict AHI $\geq$ 15.

**Table 1.** The clinical and demographic characteristics of the sample.

<b>Characteristics</b>	<b>Total (n = 131)</b>	<b>Controls (n = 55)</b>	<b>Cases (n = 76)</b>	<b>P</b>
Male gender, n (%)	66 (50)	31 (56)	35 (44)	0.24
Age, years (SD)	70.2±4	70±3.2	70.2±4.4	0.68
Race, white n (%)	122 (93)	52 (95)	70 (92)	0.59
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	27.7±4	26.8±3.9	28.4±4.2	<b>0.04</b>
Body mass index >30 kg/m <sup>2</sup> , n (%)	35 (27)	11 (20)	24 (32)	0.1
Waist circumference, cm (SD)	96.4±10.4	92.8±10.1	98.9±10.1	<b>0.004</b>
Neck circumference, cm (SD)	38.6±3.7	38.1±3.9	38.9±3.7	0.3
Systolic blood pressure, mmHg (SD)	130.4±11	128.9±13.6	130.7±12.9	0.5
Diastolic blood pressure, mmHg (SD)	74.9±8	74±7.9	74.5±8.4	0.7
Retired, n (%)	76 (58)	40 (73)	50 (66)	0.4
Smoker, n (%)	44 (34)	21 (38)	23 (30)	0.34
Alcohol user, n (%)	56 (43)	22 (40)	34 (45)	0.6
Hypertension, n (%)	93 (71)	34 (62)	59 (78)	<b>0.049</b>
Diabetes, n (%)	23 (18)	10 (18)	13 (17)	0.9
Depression, n (%)	20 (15)	8 (15)	12 (16)	0.8
Other diseases, n (%)	99 (76)	37 (67)	62 (82)	0.06

SD: standard deviation, %: percentage. Bold type indicates significance (P<0.05).

**Table 2.** Polysomnographic results and scores of the sleep questionnaires.

<b>Characteristics</b>	<b>Total (n = 131)</b>	<b>Controls (n = 55)</b>	<b>Cases (n = 76)</b>	<b>P</b>
Apnea–hypopnea index, events/h (SD)	19.9±13	9±4.3	27.7±11	-
Mean SaO <sub>2</sub> % (%)	91.5±12.8	91.1±14.6	91.8±11.7	0.78
Snoring, n (%)	102 (78)	42 (77)	60 (79)	0.73
Tiredness, n (%)	53 (41)	19 (35)	34 (45)	0.24
Breathing pauses during sleep, n (%)	57 (44)	20 (36)	37 (49)	0.16
Epworth, score (SD)	7.5±4.4	6.4±7.8	8±4.4	<b>0.04</b>
Epworth >10, n (%)	28 (21)	8 (15)	20 (26)	0.11
Epworth >6, n (%)	64 (49)	20 (36)	44 (58)	<b>0.02</b>
STOP-Bang, score (SD)	4.7±1.4	3.9±1.6	4.3±1.5	0.17
STOP-Bang >2, n (%)	109 (83)	41 (75)	68 (90)	<b>0.02</b>
Athens, score (SD)	4.3±4	3.6±3.1	5±4.4	<b>0.04</b>
Athens >5, n (%)	34 (26)	11 (20)	23 (30)	0.19

SD: standard deviation, %: percentage. Bold type indicates significance (P<0.05).

**Table 3.** The means of the scores for each of the sleep questionnaires, the means of the Epworth and Athens items, and the prevalence of the STOP-bang items.

	<b>Total (n = 131)</b>	<b>Controls (n = 55)</b>	<b>Cases (n = 76)</b>	<b>P</b>
<b>Epworth questions</b>				
Reading (SD)	1.1±1	0.8±0.9	1.3±1	<b>0.01</b>
Watching TV (SD)	1.5±1	1.3±1	1.6±1	0.14
In public (SD)	0.5±0.8	0.4±0.7	0.6±0.8	0.15
As a passenger (SD)	0.9±1.1	0.8±1.1	1±1.1	0.22
Lying down (SD)	1.9±1.2	1.9±1.1	1.8±1.2	0.69
Talking (SD)	0.2±0.6	0.1±0.5	0.2±0.6	0.26
Sitting quietly (SD)	1±1.1	0.9±1	1.3±1.2	0.07
In the traffic (SD)	0.2±0.5	0.2±0.5	0.2±0.5	0.72
Epworth >6, n (%)	64 (49)	20 (36)	44 (58)	<b>0.02</b>
Total Epworth (SD)	7.3±4.4	6.4±4.2	8±4.4	<b>0.04</b>
<b>STOP-bang questions</b>				
Snoring, n (%)	102 (78)	42 (77)	60 (79)	0.73
Tired or sleepy, n (%)	53 (41)	19 (35)	34 (45)	0.24
Observed apnea, n (%)	57 (44)	20 (36)	37 (49)	0.16
High blood pressure, n (%)	93 (71)	34 (62)	59 (78)	<b>0.049</b>
Score BMI >35kg/m <sup>2</sup> , n (%)	4 (3)	1 (2)	3 (4)	0.49
Score Age >50 years, n (%)	131 (100)	55 (100)	76 (100)	-
Score Neck >40cm, n (%)	30 (23)	11 (20)	19 (25)	0.501
Score gender, n (%)	66 (50)	31 (56)	35 (46)	0.24
STOP-Bang >2, n (%)	109 (83)	41 (75)	68 (90)	<b>0.02</b>
STOP-Bang, score (SD)	4.7±1.4	3.9±1.6	4.3±1.5	0.17
<b>Athens questions</b>				
Sleep induction (SD)	0.8±0.7	0.73±0.71	0.8±0.7	0.7
Night awakenings (SD)	0.7±0.9	0.6±0.8	0.8±1	0.16
Final awakening (SD)	0.7±0.9	0.6±0.8	0.7±0.9	0.26
Sleep duration (SD)	0.4±0.8	0.3±0.6	0.5±0.9	0.1
Sleep quality (SD)	0.4±0.7	0.3±0.6	0.5±0.8	0.07
Daytime well-being (SD)	0.3±0.6	0.2±0.4	0.4±0.7	0.08
Functioning capacity (SD)	0.3±0.6	0.3±0.5	0.3±0.6	0.91
Daytime sleepiness (SD)	0.81±0.82	0.65±0.7	0.9±0.91	0.07
Athens >5, n (%)	34 (26)	11 (20)	23 (30)	0.19
Athens, score (SD)	4.3±4	3.6±3.1	5±4.4	<b>0.04</b>

SD: standard deviation, %: percentage. Bold type indicates significance (P&lt;0.05).

**Table 4.** Area under the ROC curve and significance for each question of Epworth, STOP-bang, and Athens to predict AHI $\geq$ 5 events/h,  $\geq$ 15, and  $\geq$ 30.

	AHI $\geq$ 5/h		AHI $\geq$ 15/h		AHI $\geq$ 30/h	
	Area	P	Area	P	Area	P
<b>Epworth questions</b>						
Reading	0.57	0.44	0.63	<b>0.02</b>	0.5	0.98
Watching TV	0.44	0.48	0.58	0.14	0.56	0.37
In public	0.47	0.69	0.57	0.16	0.51	0.86
As a passenger	0.49	0.95	0.57	0.2	0.52	0.72
Lying down	0.54	0.67	0.48	0.76	0.5	0.99
Talking	0.57	0.4	0.54	0.42	0.55	0.47
Sitting quietly	0.49	0.93	0.59	0.1	0.54	0.55
In the traffic	0.48	0.84	0.53	0.64	0.52	0.76
Total Epworth	0.52	0.85	0.62	<b>0.02</b>	0.55	0.42
<b>STOP-bang questions</b>						
Snoring	0.59	0.26	0.51	0.8	0.42	0.22
Tired or sleepy	0.66	<b>0.04</b>	0.55	0.32	0.46	0.57
Observed apnea	0.64	0.07	0.56	0.23	0.52	0.8
High blood pressure	0.58	0.28	0.58	0.12	0.47	0.58
Score BMI $>35\text{kg/m}^2$	0.52	0.82	0.51	0.84	0.51	0.94
Score Age $>50$ years	0.5	1.0	0.5	1.0	0.5	1.0
Score Neck $>40\text{cm}$	0.52	0.76	0.53	0.63	0.48	0.72
Score gender	0.47	0.67	0.45	0.32	0.43	0.24
Total STOP-bang	0.68	0.07	0.57	<b>0.05</b>	0.44	0.07
<b>Athens questions</b>						
Sleep induction (SD)	0.58	0.32	0.52	0.78	0.54	0.55
Night awakenings (SD)	0.54	0.62	0.56	0.25	0.61	0.08
Final awakening (SD)	0.6	0.22	0.54	0.4	0.53	0.64
Sleep duration (SD)	0.52	0.81	0.55	0.31	0.59	0.18
Sleep quality (SD)	0.52	0.82	0.57	0.16	0.63	<b>0.04</b>
Daytime well-being (SD)	0.5	0.99	0.55	0.34	0.58	0.21
Functioning capacity (SD)	0.57	0.38	0.49	0.83	0.52	0.73
Daytime sleepiness (SD)	0.54	0.66	0.57	0.16	0.51	0.87
Total Athens	0.63	0.1	0.58	0.1	0.58	0.22

AHI: apnea-hypopnea index, BMI: body mass index. Bold type indicates significance ( $P<0.05$ ).

**Table 5.** Diagnostic performance of Epworth to predict  $AHI \geq 15$  events/h.

<b>Epworth &gt;10</b>	<b>Estimated value</b>	<b>95% CI</b>
Prevalence (%)	58	49-67
Sensitivity (%)	26	0.17-0.38
Specificity (%)	85	0.74-0.92
Overall accuracy (%)	51	-
False positive rate (%)	15	7-26
False negative rate (%)	74	63-82
Likelihood ratios for positive test	1.81	0.86-3.8
Posterior probability (odds)	0.71	0.54-0.84
Likelihood ratios for negative test	0.86	0.73-1.03
Posterior probability (odds)	0.54	0.50-0.59
Diagnostic odds ratio	2.1	0.8-5.2
<b>Epworth &gt;6</b>	<b>Estimated value</b>	<b>95% CI</b>
Prevalence (%)	58	49-67
Sensitivity (%)	58	47-68
Specificity (%)	64	50-75
Overall accuracy (%)	61	-
False positive rate (%)	36	25-50
False negative rate (%)	42	32-53
Likelihood ratios for positive test	1.59	1.07-2.37
Posterior probability (odds)	0.69	0.60-0.77
Likelihood ratios for negative test	0.66	0.48-0.92
Posterior probability (odds)	0.48	0.40-0.56
Diagnostic odds ratio	2.4	1.2-4.9

CI confidence interval, %: prevalence.

## REFERENCES

1. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev* 2010;90(1):47-112.
2. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991; 14 (6): 486-495.
3. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med* 2010;11:441-446.
4. Okuro M, Morimoto S. Sleep apnea in the elderly. *Curr Opin Psychiatry*. 2014;27(6):472-477.
5. Phillipson EA. Sleep apnea--a major public health problem. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1271-1273.
6. Grandner MA, Pack AI. Sleep disorders, public health, and public safety. *JAMA*. 2011;306:2616-2617
7. Fuhrman C, Fleury B, Nguyễn XL, Delmas MC. Symptoms of sleep apnea syndrome: high prevalence and underdiagnosis in the French population. *Sleep Med*. 2012;13(7):852-858.
8. Flemons WW, Douglas NJ, Kuna ST, Rodenstein DO, Wheatley J. Access to diagnosis and treatment of patients with suspected sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(6):668-672.
9. Farney RJ, Walker BS, Farney RM, Snow GL, Walker JM. The STOP-Bang equivalent model and prediction of severity of obstructive sleep apnea: relation to polysomnographic measurements of the apnea/hypopnea index. *J Clin Sleep Med*. 2011;7(5):459-465B.
10. American Academy of Sleep Medicine. Diagnostic and coding manual, 2nd Vol III Westchester: American Academy of Sleep Medicine, 2005.

11. Ye L, Pien GW, Ratcliffe SJ, Björnsdóttir E, Arnardóttir ES, Pack AI, Benediktsdóttir B, Gislason T. The different clinical faces of obstructive sleep apnoea: a cluster analysis. *Eur Respir J*. 2014 Dec;44(6):1600-7.
12. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-545.
13. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *J Psychosom Res* 2000;48(6):555-560.
14. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, Lijmer JG, Moher D, Rennie D, de Vet HC; STARD Group. Toward complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Acad Radiol*. 2003;10(6):664-669.
15. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J*. 1965;14:61-65.
16. 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):330-336.
17. Chung F, Liao P, Sun Y, Amirshahi B, Fazel H, Shapiro CM, Elsaid H. Perioperative practical experiences in using a level 2 portable polysomnography. *Sleep Breath*. 2011;15(3):367-375.
18. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF (2007) for the American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. Westchester: American Academy of Sleep Medicine.
19. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, et al. STOP Questionnaire: a tool to screen obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2008;108:812–821
20. Chung F, Subramanyam R, Liao P, et al. High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth*. 2012;108:768–775

21. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *J Psychosom Res* 2000;48(6):555-560.
22. Phillipson EA. Sleep apnea – a major public health problem. *The New England Journal of Medicine*. 1993. 328(17):1271-1273
23. 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.
24. Schubert CR, Cruickshanks KJ, Dalton DS, Klein BE, Klein R, Nondahl DM. Prevalence of sleep problems and quality of life in an older population. *Sleep*. 2002;25(8):889-893.
25. Ju G, Yoon IY, Lee SD, Kim TH, Choe JY, Kim KW. Effects of sleep apneasyndrome on delayed memory and executive function in elderly adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(6):1099-1103.
26. Ancoli-Israel S, Palmer BW, Cooke JR, Corey-Bloom J, Fiorentino L, Natarajan L, Liu L, Ayalon L, He F, Loredó JS. Cognitive effects of treating obstructive sleep apnea in Alzheimer's disease: a randomized controlled study. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(11):2076-2081.
27. Ishii M, Yamaguchi Y, Yamamoto H, Ouchi Y, Osumi S, Nakamura T. Relationship between sleep apnea and respiratory infections in bedridden elderly individuals on tube feeding. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(4):790-792.
28. Kaushik S, Wang JJ, Mitchell P. Sleep apnea and falls in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(7):1149-1150.
29. Smith SS, Oei TP, Douglas JA, Brown I, Jorgensen G, Andrews J. Confirmatory factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale (ESS) in patients with obstructive sleep apnoea. *Sleep Med*. 2008;9(7):739-744.
30. Martinez D, Breitenbach TC, Lumertz MS, Alcântara DL, da Rocha NS, Cassol CM, Lenz Mdo C. Repeating administration of Epworth Sleepiness Scale is clinically useful. *Sleep Breath*. 2011;15(4):763-773.

31. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Catalán-Serra P, Soler-Cataluña JJ, Almeida-Gonzalez C, De la Cruz Morón I, Durán-Cantolla J, Montserrat JM. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(9):909-16.
32. Ulander M, Arestedt K, Svanborg E, Johansson P, Broström A. The fairness of the Epworth Sleepiness Scale: two approaches to differential item functioning. *Sleep Breath*. 2013;17(1):157-165.
33. Sforza E, Pichot V, Martin MS, Barthélémy JC, Roche F. Prevalence and determinants of subjective sleepiness in healthy elderly with unrecognized obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2015;16(8):981-986.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como vimos, a apneia obstrutiva do sono é altamente prevalente em idosos e afeta homens e mulheres de forma semelhante. O idoso tende a desenvolver a apneia do sono através das alterações anatómicas e fisiológicas que acompanham o envelhecimento e provocam a colapsabilidade das vias aéreas superiores. Além disto, a coexistência de queixas e complicações, tais como hipertensão, comprometimento cognitivo, depressão, quedas repetidas e sonolência são manifestações comuns que devem levar a uma avaliação através da polissonografia do sono. Estas complicações diminuem com o tratamento da apneia do sono e diminuem a mortalidade de idosos. Tanto a eficácia do CPAP quanto a do aparelho intraoral de avanço mandibular é independente da idade.

Ferramentas de rastreio de casos suspeitos da apneia obstrutiva do sono não são específicas para esta faixa etária. Novos estudos que avaliem a precisão de questionários validados para prever a apneia obstrutiva do sono são necessários para acumular mais evidências e estabelecer novos padrões.

Como resultados principais deste estudo, observamos que este é o primeiro trabalho que demonstra que um ponto de corte de 6 na escala de sonolência de Epworth tem um melhor desempenho diagnóstico do que outros testes avaliadas para prever  $IAH \geq 15$  em idosos.

## **APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO APROVADO**

“Efeito do aparelho intraoral no tratamento da apneia do sono em idosos”.

**SOBRE O PROJETO:** Convidamos o(a) Sr(a). a participar neste projeto de pesquisa que irá verificar se um aparelho colocado dentro da boca (aparelho intra-oral) para diminuir o ronco e as dificuldades na respiração durante o sono ajuda a baixar a pressão e a deixar a pessoa mais alerta. Enquanto uma pessoa dorme pode ocorrer dificuldade de respirar e até paradas na respiração por alguns segundos, chamadas apneias do sono. O aparelho intra-oral fica preso apneia obstrutiva do sono dentes, é fabricado especialmente para o(a) Sr(a), é usado apenas durante o sono e evita ronco e dificuldades na respiração.

**VOLUNTARIEDADE E POSSIBILIDADE DE ABANDONO:** A participação no estudo é voluntária, não havendo obrigação de tomar parte. Você poderá se negar a participar do estudo agora ou desistir mais tarde, em qualquer outro momento, sem que isso afete o atendimento de seus médicos e sem acontecer nada de desfavorável para você e seu tratamento.

**PROCEDIMENTOS:** Participar do estudo não influenciará seu tratamento atual que você recebe do seu médico. Em outras palavras, o cuidado que você recebe enquanto participa do estudo será exatamente o mesmo que você receberia se não estivesse participando deste programa de estudo. As consultas continuarão ocorrendo e a prescrição dos remédios continuará de maneira independente da sua participação no estudo. Se você concordar em participar, durante sua participação no estudo serão realizadas três coletas de sangue em jejum, uma hoje, uma em três meses e a última em seis meses. Na amostra de sangue coletada se medirá glicose, colesterol e triglicérides para a pesquisa.

Se você aceitar participar da pesquisa, também realizará três vezes a Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial com um aparelho de pressão portátil colocado no braço, semelhante ao usado nas consultas médicas, que mede a pressão de 20 em 20 minutos durante as 24 horas. Serão três monitorizações marcadas previamente: uma nos próximos dias, uma em três meses e a última em seis meses O aparelho é colocado num dia e retirado no outro. Você deve fazer suas atividades normalmente enquanto estiver com o aparelho.

Se você aceitar, poderá realizar a polissonografia portátil, o exame do sono, uma nos próximos dias, uma em três meses e a última em seis meses. O exame é realizado com um pequeno aparelho que você leva para casa e coloca antes de dormir, dorme normalmente com ele e retira pela manhã ao acordar, quando deve devolvê-lo aqui onde está recebendo. Ele mede se a sua respiração durante o sono está normal, verificando se há dificuldade na respiração (apneia do sono). O aparelho tem um tubinho em frente ao nariz que se liga ao monitor para registrar a parada da respiração. O aparelho também mede o ronco. Estes exames talvez já tenham sido solicitados alguma vez durante seu atendimento.

Se na sua avaliação pelo dentista, você tiver condições para usar o aparelho intra-oral será feito um aparelho especialmente para você, baseado no molde de sua boca. Você usará o aparelho apenas para dormir por seis meses ou mais. Como não se sabe se este aparelho diminui a sua pressão arterial, o aparelho terá dois modelos, um somente nos dentes de cima e outro nos dentes de cima e de baixo. O tipo que você usará será sorteado aleatoriamente. O aparelho não é fixo, em qualquer momento você pode retirar esse aparelho. Você poderá esclarecer dúvidas que possam surgir sobre cada um.

**CUSTOS:** Você não terá custos ou despesas pela participação neste estudo. Todos esses exames serão gratuitos para você. Você não precisará pagar por nada.

**RISCOS:** Existe pequeno risco de afrouxar ou soltar alguma prótese, restauração ou dente posição existente em sua boca. Se você considera esse risco inaceitável, não deve assinar este termo. Se na avaliação odontológica for verificada necessidade de tratamento antes de usar o aparelho, você precisará comparecer várias vezes na Faculdade de Odontologia até que o tratamento esteja completo e o aparelho intraoral possa ser usado com segurança. Poderá, também, haver desconforto ao responder apneia obstrutiva do sono questionários, ao utilizar o aparelho intra-oral ou ao realizar os exames. Algumas pessoas podem preferir não responder perguntas sobre o seu sono e outros assuntos que considerem invadir sua privacidade. Os exames realizados são chamados de não invasivos, ou seja, simplesmente verificam sua respiração e pressão arterial, sem que nada entre em seu corpo. A coleta de sangue será feita por profissional experiente. O aparelho intra-oral, feito por dentista, pode provocar efeitos desagradáveis no local como dor nos dentes, dor no queixo e próximo ao ouvido, muita saliva na boca e pequenos desconfortos passageiros. No entanto, todos esses problemas melhoram com a

suspensão do uso desse aparelho. Estes aparelhos são utilizados por dentistas há mais de cem anos e nunca houve problemas graves.

**BENEFÍCIOS:** O uso do aparelho intra-oral poderá diminuir sua pressão arterial, bem como diminuir a sonolência durante o dia, melhorar sua atenção e memória. Por fim, o conhecimento sobre esse aparelho pode melhorar a saúde, tanto para você quanto para outras pessoas.

**CONFIDENCIALIDADE:** Os pesquisadores se comprometem a manter todas as informações em segredo e a não divulgar seu nome.

**CONTATO:** Quaisquer dúvidas ou descontentamentos com relação à participação no estudo podem ser resolvidos diretamente com o professor Denis Martinez, médico, fone 51- 9322-3883. Também poderá entrar em contato com a pesquisadora Micheli Fagundes, fone 51 96912073 para sanar possíveis dúvidas, ou ligando para o Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa em Sono (LIPES) situado na Unidade de Métodos Não-Invasivos por meio do número 3359-8289. Reclamações quanto problemas da sua participação na pesquisa podem ser dirigidas ao Comitê de Ética na Pesquisa do HCPA, fone 51- 3359-8304.

#### ASSINATURAS

- Eu li e entendi este termo de consentimento. A minha assinatura abaixo indica que eu concordo em participar do estudo.
- Todas as minhas dúvidas foram respondidas claramente pelos pesquisadores responsáveis.
- Eu li, entendi e recebi uma via deste termo de consentimento. A minha assinatura abaixo indica que concordo em participar do estudo.

---

Nome do participante, Assinatura do participante, Data

Eu expliquei o objetivo e os procedimentos do estudo, identificando aqueles considerados ainda como investigacionais, os possíveis riscos e desconfortos, bem como os potenciais benefícios. Respondi a todas as dúvidas relacionadas ao estudo e fiquei seguro de que o paciente entendeu o que foi explicado. O paciente afirmou ter compreendido e concordado em participar do estudo.

---

Nome do pesquisador, Assinatura do pesquisador, Data

## APÊNDICE 2 – ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

As perguntas se referem ao seu modo de vida habitual, nos tempos atuais. Ainda que você desconheça ou não tenha passado por essas situações, tente imaginar como elas poderiam o afetar. Marque a opção que melhor descreve sua chance de cochilar.

1. Sentado e lendo	0 – Nunca cochilaria. 1 – Chance pequena de cochilar. 2 – Chance média de cochilar. 3 – Chance alta de cochilar.
2. Assistindo TV	0 – Nunca cochilaria. 1 – Chance pequena de cochilar. 2 – Chance média de cochilar. 3 – Chance alta de cochilar.
3. Sentado em um lugar público, por exemplo, sala de espera, igreja, etc.	0 – Nunca cochilaria. 1 – Chance pequena de cochilar. 2 – Chance média de cochilar. 3 – Chance alta de cochilar.
4. Como passageiro de trem carro ou ônibus andando uma hora sem parar.	0 – Nunca cochilaria. 1 – Chance pequena de cochilar. 2 – Chance média de cochilar. 3 – Chance alta de cochilar.
5. Deitando-se à tarde para descansar, quando as circunstâncias permitem.	0 – Nunca cochilaria. 1 – Chance pequena de cochilar. 2 – Chance média de cochilar. 3 – Chance alta de cochilar.
6. Sentado ou conversando com alguém.	0 – Nunca cochilaria. 1 – Chance pequena de cochilar. 2 – Chance média de cochilar. 3 – Chance alta de cochilar.
7. Sentado calmamente, após almoço sem álcool.	0 – Nunca cochilaria. 1 – Chance pequena de cochilar. 2 – Chance média de cochilar. 3 – Chance alta de cochilar.
8. Se você tiver carro, enquanto para por alguns minutos, no trânsito intenso.	0 – Nunca cochilaria. 1 – Chance pequena de cochilar. 2 – Chance média de cochilar. 3 – Chance alta de cochilar.

**APÊNDICE 3 – QUESTIONÁRIO STOP-BANG**

---

1. Já lhe disseram que você ronca enquanto dorme?	(0) Não (1) Sim
2. Já lhe disseram que você tem paradas na respiração durante o sono?	(0) Não (1) Sim
3. Você sente cansaço, frequentemente, durante o dia?	(0) Não (1) Sim
4. Você tem hipertensão, já tratou a pressão arterial ou utiliza medicamentos para a pressão alta?	(0) Não (1) Sim
5. Índice de massa corporal $>35\text{kg/m}^2$ ?	(0) Não (1) Sim
6. Idade $>50$ anos?	(0) Não (1) Sim
7. Circunferência do pescoço $>50\text{cm}$ ?	(0) Não (1) Sim
8. Sexo masculino?	(0) Não (1) Sim

---

## APÊNDICE 4 – ESCALA DE INSÔNIA DE ATENAS

Esta escala pede a sua avaliação pessoal de alguma dificuldade de sono que você possa estar sentindo. Se o problema ocorreu menos de três vezes na última semana, responda Não ou Normal ou Satisfatória.

1. Tempo que demora até adormecer após apagar a luz	(0) Não demora (1) Demora pouco (2) Demora muito (3) Demora muitíssimo ou não dorme
2. Despertares noturnos são problema?	(0) Não (1) Pequeno (2) Considerável (3) Grande ou não dorme
3. Desperta antes do horário desejado e não dorme mais?	(0) Não (1) Pouco antes (2) Bem antes (3) Muito antes ou não dorme
4. Duração total do sono é insuficiente.	(0) Não (1) Ligeiramente (2) Muito (3) Muitíssimo ou não dorme
5. Qualidade do sono, em geral.	(0) Satisfatória (1) Insatisfatória (2) Muito insatisfatória (3) Muitíssimo insatisfatória ou não dorme
6. Sensação de bem-estar durante o dia.	(0) Normal (1) Diminuída (2) Muito diminuída (3) Muitíssimo diminuída
7 - Funcionamento mental durante o dia.	(0) Normal (1) Diminuído (2) Muito diminuído (3) Muitíssimo diminuído
8 - Sensação de sonolência durante o dia.	(0) Não (1) Leve (2) Moderada (3) Intensa

## APÊNDICE 5 - STARD CHECKLIST FOR REPORTING OF STUDIES OF DIAGNOSTIC ACCURACY

Section and Topic	Item #		On page #
<b>TITLE/ ABSTRACT/ KEYWORDS</b>	1	Identify the article as a study of diagnostic accuracy (recommend MeSH heading 'sensitivity and specificity').	79,80
<b>INTRODUCTION</b>	2	State the research questions or study aims, such as estimating diagnostic accuracy or comparing accuracy between tests or across participant groups.	81
<b>METHODS</b>			
<b>Participants</b>	3	The study population: The inclusion and exclusion criteria, setting and locations where data were collected.	82
	4	Participant recruitment: Was recruitment based on presenting symptoms, results from previous tests, or the fact that the participants had received the index tests or the reference standard?	82
	5	Participant sampling: Was the study population a consecutive series of participants defined by the selection criteria in item 3 and 4? If not, specify how participants were further selected.	82
	6	Data collection: Was data collection planned before the index test and reference standard were performed (prospective study) or after (retrospective study)?	82
<b>Test methods</b>	7	The reference standard and its rationale.	
	8	Technical specifications of material and methods involved including how and when measurements were taken, and/or cite references for index tests and reference standard.	83-84
	9	Definition of and rationale for the units, cut-offs and/or categories of the results of the index tests and the reference standard.	83-84
	10	The number, training and expertise of the persons executing and reading the index tests and the reference standard.	not applicable
	11	Whether or not the readers of the index tests and reference standard were blind (masked) to the results of the other test and describe any other clinical information available to the readers.	not applicable
<b>Statistical methods</b>	12	Methods for calculating or comparing measures of diagnostic accuracy, and the statistical methods used to quantify uncertainty (e.g. 95% confidence intervals).	84
	13	Methods for calculating test reproducibility, if done.	84
<b>RESULTS</b>			
<b>Participants</b>	14	When study was performed, including beginning and end dates of recruitment.	86
	15	Clinical and demographic characteristics of the study population (at least information on age, gender, spectrum of presenting symptoms).	86
	16	The number of participants satisfying the criteria for inclusion who did or did not undergo the index tests and/or the reference standard; describe why participants failed to undergo either test (a flow diagram is strongly recommended).	86
<b>Test results</b>	17	Time-interval between the index tests and the reference standard, and any treatment administered in between.	not applicable
	18	Distribution of severity of disease (define criteria) in those with the target condition; other diagnoses in participants without the target condition.	86
	19	A cross tabulation of the results of the index tests (including indeterminate and missing results) by the results of the reference standard; for continuous results, the distribution of the test results by the results of the reference standard.	86
	20	Any adverse events from performing the index tests or the reference standard.	not applicable
<b>Estimates</b>	21	Estimates of diagnostic accuracy and measures of statistical uncertainty (e.g. 95% confidence intervals).	86-87
	22	How indeterminate results, missing data and outliers of the index tests were handled.	86-87
	23	Estimates of variability of diagnostic accuracy between subgroups of participants, readers or centers, if done.	86-87
	24	Estimates of test reproducibility, if done.	86-87
<b>DISCUSSION</b>	25	Discuss the clinical applicability of the study findings.	88

---