

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

TESE DE DOUTORADO

**Gravidade da apneia obstrutiva do sono e treinamento resistido – Efeito em
idosos: Um ensaio clínico randomizado piloto.**

Aluno: Roberto Pacheco da Silva

Orientador: Professor Doutor Denis Martinez

Porto Alegre, 2018

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

TESE DE DOUTORADO

Gravidade da apneia obstrutiva do sono e treinamento resistido – Efeito em idosos:

Um ensaio clínico randomizado piloto.

Roberto Pacheco da Silva

Orientador: Professor Doutor Denis Martinez

Tese de doutorado apresentada em cumprimento à exigência do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre, 2018

Agradecimentos

Ao meu orientador, professor Denis Martinez, exemplo de caráter e dedicação para o trabalho. Obrigado por me acolher como seu aluno e me guiar no crescimento acadêmico. Por estar sempre presente e servir de exemplo como cientista. Agradeço, especialmente, por investir em minha formação e tornar este momento possível.

Ao professor Eduardo Lusa Cadore, por abrir portas e possibilitar a realização deste trabalho. Obrigado pela disponibilidade e comprometimento.

Agradeço à minha família. Obrigado por serem a parte mais importante da minha vida. Pela instrução, educação, dedicação, exemplo e cuidado.

Aos colegas do Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa do Sono – LIPES/HCPA e do Grupo de Pesquisa em Treinamento de Força – GPTF/ESEFID, pelas horas de trabalho e estudo em conjunto. Aos grandes e eternos amigos.

A toda equipe do Centro de Pesquisa Clínica – CPA/HCPA pela atenção e cuidados no atendimento aos nossos participantes.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares/UFRGS. Às instituições de fomento à pesquisa: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE - HCPA) pelo apoio financeiro e incentivo para realização das pesquisas científicas.

Enfim, agradeço a todos que de algum modo contribuíram para este momento.

Obrigado!

SUMÁRIO

ABREVIATURAS DA REVISÃO DA LITERATURA EM PORTUGUÊS	6
ABREVIATURAS DO ARTIGO EM INGLÊS	8
LISTA DE FIGURAS DA REVISÃO DA LITERATURA.....	10
LISTA DE TABELAS DA REVISÃO DA LITERATURA	13
RESUMO	14
ABSTRACT	16
INTRODUÇÃO.....	18
REVISÃO DA LITERATURA.....	20
ENVELHECIMENTO	20
<i>Fatores de risco cardiovascular associados ao envelhecimento.....</i>	<i>22</i>
ENVELHECIMENTO E O SISTEMA NEUROMUSCULAR.....	25
<i>Sarcopenia.....</i>	<i>26</i>
Sarcopenia e exercício	29
Sarcopenia e Sono	32
<i>Fragilidade.....</i>	<i>34</i>
<i>Quedas.....</i>	<i>38</i>
APNEIA DO SONO	40
<i>Diagnóstico da apneia do sono.....</i>	<i>41</i>
<i>Gravidade da apneia do sono.....</i>	<i>43</i>
Questionários de triagem	44
Escala de sonolência de Epworth.....	44
Questionário STOP-Bang.....	47
Polissonografia de noite inteira em laboratório	47
Poligrafia respiratória portátil	48
<i>Epidemiologia.....</i>	<i>49</i>
<i>Consequências cardiovasculares</i>	<i>51</i>

<i>Mortalidade</i>	54
<i>Tratamento</i>	60
Pressão aérea positiva contínua – “Continuous positive airway pressure” (CPAP)	60
Aparelho intraoral	63
Emagrecimento e mudança de estilo de vida	64
Exercício Físico	67
EXERCÍCIO FÍSICO PARA O IDOSO	72
TREINAMENTO DE FORÇA PARA O IDOSO	74
JUSTIFICATIVA.....	83
HIPÓTESE CONCEITUAL	84
OBJETIVOS	85
OBJETIVO PRIMÁRIO.....	85
OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	85
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DA LITERATURA	86
ANEXO I – Artigo I.....	116
ANEXO II – Artigo II.....	126
ANEXO II – Artigo III.....	135

ABREVIATURAS DA REVISÃO DA LITERATURA EM PORTUGUÊS

1RM – Capacidade máxima para realizar um movimento

AOS – Apneia obstrutiva do sono

ATP – Adenosina trifosfato

AVC – Acidente vascular cerebral

CPAP – Pressão aérea positiva contínua

EWGSOP – Grupo de trabalho europeu sobre sarcopenia em pessoas idosas

FRS – Framingham risk score

GH – Hormônio do crescimento

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HMB – β -hidroxi β -metilbutirato

HPA – Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

HPG – Hipotálamo-hipófise-gonadal

HR – Hazard ratio

HS – HeartScore

IAH – Índice de apneias e hipopneias

IC 95% – Intervalo de confiança de 95%

IDR – Índice de distúrbio respiratório

IGF-1 – Fator de crescimento semelhante a insulina-1

IMC – Índice de massa corporal

IPAQ – Questionário internacional de atividade física

JNC-7 – *Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure*

MET – Equivalentes metabólicos

NHANES – National health and nutrition examination survey

OCST – Out of center sleep testing

OR – Odds ratio

PSG – Polissonografia

RERAs – Despertares relacionados a esforço respiratório

ABREVIATURAS DO ARTIGO EM INGLÊS

1-RM - One-repetition maximum

AHI – Apnea-hypopnea index

BMI – Body mass index

CPAP – Continuous positive airway pressure

EI – Echo intensity

GEE – Generalized estimating equations

OSA – Obstructive sleep apnea

QMT – Quadriceps muscle thickness

RERAs – Respiratory effort-related arousals

RF – Rectus femoris

ST – Specific tension

STS – Sit-to-stand test

TUG – Timed up and go test

VI – Vastus intermedius

VL – Vastus lateralis

VM – Vastus medialis

LISTA DE FIGURAS DA REVISÃO DA LITERATURA

FIGURA 1: PROPORÇÃO DE IDOSOS DE 60 ANOS OU MAIS E DE 65 ANOS OU MAIS DE IDADE - BRASIL - 1999/2009. FONTE: IBGE, PESQUISA NACIONAL POR AMOSTRA DE DOMICÍLIOS 1999/2009.	20
FIGURA 2: PREVALÊNCIA DE HOMENS E MULHERES COM MAIS DE 60 ANOS EM 1980 ATÉ 2050 (PROJETADO). FONTE: IBGE	21
FIGURA 3: PREVALÊNCIA DE HOMENS E MULHERES COM MAIS DE 60 ANOS EM 1980 ATÉ 2050 (PROJETADO). FONTE: IBGE	22
FIGURA 4: RISCO CARDIOVASCULAR ESTIMADO COM O FRAMINGHAM RISK SCORE (FRS) E O HEARTSCORE (HS) DE ACORDO COM A IDADE E O SEXO.	23
FIGURA 5: SARCOPENIA - ESTRUTURA CONCEITUAL. ADAPTADO DA REFERÊNCIA ⁵⁴	26
FIGURA 6: ALGORITMO DO EWGSOP SUGERIDO PARA A DETECÇÃO DE CASOS DE SARCOPENIA EM INDIVÍDUOS IDOSOS. ADAPTADO DA REFERÊNCIA ⁶²	28
FIGURA 7: DESCRIÇÃO ESQUEMÁTICA DO IMPACTO DAS ALTERAÇÕES DO SONO RELACIONADAS À IDADE NA SARCOPENIA COMO RESULTADO DOS DESEQUILÍBRIOS DO METABOLISMO HORMONAL E MUSCULAR. ADAPTADO DA REFERÊNCIA ²⁰	34
FIGURA 8: RELAÇÃO ENTRE ÍNDICE DE FRAGILIDADE E MORTALIDADE. TRIÂNGULOS REPRESENTAM HOMENS E CÍRCULOS REPRESENTAM MULHERES. ADAPTADO DA REFERÊNCIA ²¹	36
FIGURA 9: CURVAS DE KAPLAN-MEIER MOSTRANDO A RELAÇÃO ENTRE FRAGILIDADE E TEMPO ATÉ A MORTE. ADAPTADO DA REFERÊNCIA ¹⁰²	37
FIGURA 10: ESTRUTURAS DA VIA AÉREA E IMAGEM POLISSONOGRÁFICA DOMICILIAR DO FLUXO VENTILATÓRIO E SATURAÇÃO DO OXIGÊNIO. DURANTE O SONO NÃO PERTURBADO, COM A VIA AÉREA ÍNTEGRA (A). DEVIDO AO RELAXAMENTO DA MUSCULATURA ABDUTORA DA FARINGE, PODE OCORRER OBSTRUÇÃO PARCIAL DO FLUXO AÉREO, A HIPOPNEIA (B), OU OBSTRUÇÃO COMPLETA, A APNEIA (B). ADAPTADA DA REFERÊNCIA ¹⁴¹	41
FIGURA 11: A VERSÃO ILUSTRADA DA ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH. CADA CENÁRIO TEM UMA SÉRIE DE PICTOGRAMAS QUE REPRESENTAM MAIOR PROBABILIDADE DE SONOLÊNCIA. OS PARTICIPANTES DEVEM MARCAR A IMAGEM QUE MELHOR REPRESENTA SEU NÍVEL DE SONOLÊNCIA DIURNA.	46
FIGURA 12: PREVALÊNCIA DE APNEIA DO SONO EM HOMENS E MULHERES. ADAPTADO DA REFERÊNCIA ⁷	50
FIGURA 13: POTENCIAIS FATORES DE RISCO ETIOLÓGICOS PARA A APNEIA DO SONO E CONSEQUÊNCIAS. ADAPTADO DA REFERÊNCIA ²⁰⁴	53

FIGURA 14: PREVALÊNCIA (%) DE APNEIA DO SONO EM DOENÇAS CARDIOVASCULARES. ADAPTADO DA REFERÊNCIA ²⁰⁴	54
FIGURA 15: MENOR TAXA DE MORTALIDADE PARA O GRUPO QUE DORME EM MÉDIA 7 HORAS EM MULHERES E HOMENS. ADAPTADO DA REFERÊNCIA ²⁰⁹	55
FIGURA 16: SOBREVIVÊNCIA DE INDIVÍDUOS COM E SEM APNEIA DO SONO EM 18 ANOS DE ACOMPANHAMENTO. ADAPTADO DA REFERÊNCIA ¹⁷	56
FIGURA 17: CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA DE KAPLAN-MEIER NÃO AJUSTADAS POR GRAVIDADE DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO, CONFORME EXPRESSO PELO ÍNDICE DE APNEIA-HIPOPNEIA. ADAPTADO DA REFERÊNCIA ²¹³	58
FIGURA 18: SOBREVIVÊNCIA PREVISTA PELA GRAVIDADE DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO, AJUSTADA PARA OS FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR TRADICIONAIS (IMC = 29, IDADE = 50, SEXO = HOMEM, NUNCA TER FUMADO, SEM HIPERTENSÃO PRÉVIA, DIABETES, INFARTO, ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL OU INSUFICIÊNCIA CARDÍACA). ADAPTADO DA REFERÊNCIA ²¹³	59
FIGURA 19: PERCENTUAL ACUMULADO DE INDIVÍDUOS COM NOVOS EVENTOS FATAIS (A) E EVENTOS CARDIOVASCULARES NÃO-FATAIS (B) EM CADA UM DOS CINCO GRUPOS ESTUDADOS. ADAPTADO DA REFERÊNCIA ²¹⁶	62
FIGURA 20: SOBREVIVÊNCIA, POR GRUPOS DE TRATAMENTO COM CPAP EM HOMENS E MULHERES ACIMA DE 60 ANOS. ADAPTADO DA REFERÊNCIA ²³²	63
FIGURA 21: IMAGEM SAGITAL DE CRÂNIO E FACE OBTIDA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA. A: INDIVÍDUO NORMAL. B: INDIVÍDUO COM APNEIA DO SONO GRAVE. OBSERVA-SE QUE O INDIVÍDUO COM APNEIA APRESENTA ACÚMULO DE GORDURA NA REGIÃO SUBMENTONIANA, NA LÍNGUA E NA NUCA. O AUMENTO DO PALATO MOLE E DA LÍNGUA TORNAM A VIA AÉREA ESTREITADA NA ORO FARINGE. ADAPTADA DA REFERÊNCIA ²⁴²	64
FIGURA 22: RECONSTRUÇÕES VOLUMÉTRICAS TRIDIMENSIONAIS REPRESENTATIVAS DA LÍNGUA (EM VERMELHO) E DA GORDURA DENTRO DA LÍNGUA (EM AMARELO) DE IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA EM PACIENTE DO SEXO FEMININO PÓS-MENOPAUSA COM APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO (ESQUERDA) PAREADA POR ÍNDICE DE MASSA CORPORAL, IDADE E ETNIA COM CONTROLE DO SEXO FEMININO PÓS-MENOPAUSA. A LÍNGUA APNEICA É MAIOR E HÁ MAIOR DEPOSIÇÃO DE GORDURA. ADAPTADO DA REFERÊNCIA ²⁴³	65
FIGURA 23: REVISÃO SISTEMÁTICA DE METANÁLISES ANTERIORES SOBRE OS RESULTADOS DO EXERCÍCIO E DO SONO EM ADULTOS E UMA METANÁLISE DE ESTUDOS ANINHADOS NESSAS METANÁLISES. FOREST PLOT PARA MUDANÇAS NA QUALIDADE GERAL DO SONO. ADAPTADO DA REFERÊNCIA ³³	67
FIGURA 24: ÍNDICE DE APNEIA-HIPOPNEIA, DE ACORDO COM O TEMPO DE EXERCÍCIO SEMANA. ADAPTADO DA REFERÊNCIA ²⁵⁷	68

FIGURA 25: <i>FOREST PLOT</i> DA MUDANÇA NO IAH APÓS O EXERCÍCIO. ADAPTADO DA REFERÊNCIA ³⁶	70
FIGURA 26: RELAÇÃO ENTRE VOLUME DE ATIVIDADE FÍSICA E REDUÇÃO DE MORTALIDADE EM COMPARAÇÃO COM INDIVÍDUOS NO GRUPO INATIVO. BARRAS REPRESENTAM IC 95%. ADAPTADO DA REFERÊNCIA ³¹⁵	79
FIGURA 27: DURAÇÃO DIÁRIA DA ATIVIDADE FÍSICA E REDUÇÃO DE MORTALIDADE. ADAPTADO DA REFERÊNCIA ³¹⁵	80
FIGURA 28: COMPARAÇÃO DA ATIVIDADE FÍSICA E MORTALIDADE E DOENÇA CARDIOVASCULAR. HR AJUSTADA (LINHA PRETA) E IC 95% (LINHAS VERMELHAS) PARA MORTALIDADE E PRINCIPAIS DOENÇAS CARDIOVASCULARES EM COMPARAÇÃO COM A ATIVIDADE FÍSICA TOTAL. OS MODELOS FORAM AJUSTADOS PARA IDADE, SEXO, EDUCAÇÃO, NÍVEL DE RENDA DO PAÍS, RESIDÊNCIA URBANA OU RURAL, HISTÓRIA FAMILIAR DE DOENÇA CARDIOVASCULAR E TABAGISMO. MET = EQUIVALENTES METABÓLICOS. ADAPTADO DA REFERÊNCIA ³¹⁶	81

LISTA DE TABELAS DA REVISÃO DA LITERATURA

TABELA 1: CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA APNEIA DO SONO NO ADULTO	43
TABELA 2: CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DA APNEIA DO SONO DE ACORDO COM ACADEMIA AMERICANA DO SONO.	44
TABELA 3: ASSOCIAÇÃO ENTRE APNEIA DO SONO E MORTALIDADE, EVENTOS CARDIOVASCULARES, ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL E DOENÇA CORONARIANA.	57
TABELA 4: CLASSIFICAÇÃO DAS INTERVENÇÕES BASEADO NO P-SCORE. ADAPTADO DA REFERÊNCIA ²²⁹	71
TABELA 5: RECOMENDAÇÕES DE EXERCÍCIOS AERÓBICOS E DE FORÇA PARA IDOSOS DE ACORDO COM O <i>AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE</i> E A <i>AMERICAN HEART ASSOCIATION</i> . ADAPTADO DAS REFERÊNCIAS ⁴⁹ E ²⁷⁴	73
TABELA 6: VARIÁVEIS DO TREINAMENTO FÍSICO E ESPECIFICIDADE DE ACORDO COM CADA OBJETIVO. ADAPTADA DA REFERÊNCIA ²⁷⁸	74
TABELA 7: CARACTERÍSTICAS DOS TIPOS DE FIBRA MUSCULAR ESQUELÉTICA HUMANA. ADAPTADA DA REFERÊNCIA ²⁹²	76

RESUMO

Introdução: A prevalência da apneia obstrutiva do sono (AOS) entre pessoas com mais de 70 anos atinge até 95%. As opções de tratamento incluem o uso de pressão positiva nas via aérea, dispositivos intraorais e mudança de estilo de vida. Programa de exercícios aeróbicos ou combinados mostrou reduzir o índice de apneia-hipopneia (IAH) em adultos de meia-idade. No entanto, o efeito do treinamento resistido sobre a gravidade da AOS de pessoas idosas é controverso. O objetivo do presente estudo é avaliar o impacto do treinamento resistido no IAH e identificar possíveis mediadores do efeito do exercício.

Métodos: Estudo randomizado, mascarado, controlado, em grupo paralelo. Indivíduos entre 65 e 80 anos, com IAH entre 20 e 50 eventos/hora na poligrafia respiratória foram atribuídos aleatoriamente para 12 semanas de treinamento de força ou grupo controle. IAH foi o principal desfecho. Índice de massa corporal (IMC) e teor de água corporal foram testados como mediadores. Espessura do músculo, força máxima e função física também foram avaliadas.

Resultados: A amostra incluiu 23 indivíduos, 57% homens, com média de idade de 71 ± 5 anos, alocados para treinamento ($n=12$) e grupo controle ($n=11$). O IAH basal nos grupos de treinamento e controle foi, respectivamente, $30 \pm 7/h$ e $29 \pm 9/h$. No seguimento, o IAH mostrou significativa interação tempo \times grupo. Não foi observada correlação entre Delta IAH e Delta IMC ou Delta teor de água corporal. A interação tempo \times grupo permanece significativa após ajustar o modelo GEE para esses possíveis mediadores.

Conclusão: Treinamento resistido a curto prazo em pessoas idosas é viável e muda de forma favorável a severidade da AOS e desfechos funcionais. As alterações no IMC e no teor de água corporal não parecem mediar a redução da IAH. Estudos futuros em amostras maiores de pessoas idosas são necessários.

Palavras chave: exercício, treinamento, apneia obstrutiva do sono, idoso, força, capacidade funcional

Registro no *ClinicalTrials.gov*: NCT02742792

ABSTRACT

Introduction: Obstructive sleep apnea (OSA) prevalence among persons older than 70 years reaches up to 95%. The treatment options include use of positive airway pressure, intraoral devices, and lifestyle changes. Aerobic or combined exercise program has been shown to reduce the apnea-hypopnea index (AHI) in middle-aged adults. However, the effect of resisted training on OSA severity of older persons is controversial. The aim of the present study is to evaluate the impact of resisted training on the AHI and to identify possible mediators of the effect of exercise.

Methods: This was a randomized, masked, controlled, parallel group trial. Subjects between 65 and 80 years, with AHI between 20 and 50 events/hour in the respiratory polygraphy were assigned randomly to 12 weeks of strength training or control groups. AHI was the main outcome. Body mass index (BMI) and bodily water content were tested as mediators. Muscle thickness, maximum strength, and physical function were assessed also.

Results: The sample included 23 subjects, 57% men, aged 71 ± 5 years, randomized to training ($n=12$) and control groups ($n=11$). The baseline AHI in the training and control groups were, respectively, $30 \pm 7/h$ and $29 \pm 9/h$. At follow-up, the AHI showed significant time \times group interaction. No correlation was observed between Delta AHI and delta BMI or delta bodily water content. The time \times group interaction remains significant after adjusting the GEE model for these possible mediators.

Conclusion: Short-term resisted training in older persons is feasible and changes favorably OSA severity and functional outcomes. Changes in BMI and in bodily water content do not seem to mediate the reduction in AHI. Future studies in larger samples of older persons are necessary.

Keywords: exercise, training, obstructive sleep apnea, elderly, strength, functional capacity

ClinicalTrials.gov number: NCT02742792

INTRODUÇÃO

A idade da população está aumentando à medida que a mortalidade e o número de nascimentos diminuem. A faixa etária de 85 anos ou mais é o segmento populacional de mais rápido crescimento. Em 2030, nos Estados Unidos, indivíduos de 65 anos ou mais serão cerca de 70 milhões.¹ O envelhecimento é o fator de risco mais forte e mais comum para doenças neurodegenerativas² e cardiovasculares.³ O sistema cardiovascular é afetado pelo envelhecimento devido a mudanças estruturais e funcionais no coração e nos vasos (remodelamento cardiovascular), levando ao aumento da morbimortalidade.⁴ Além disso, a prevalência de hipertensão, diabetes e osteoporose aumenta com a idade em ambos os sexos.⁵

A apneia obstrutiva do sono (AOS) também é altamente prevalente entre os idosos. AOS pode afetar 9-38% da população em geral.⁶ Em um estudo que encontrou 32,8% da população geral com índice de apneias-hipopneias (IAH) > 5, até 95% dos indivíduos com mais de 70 anos atingiram este critério.⁷ A apneia do sono se sobrepõe e potencializa as consequências cardiovasculares do envelhecimento.⁸⁻¹⁷ Além do declínio funcional associado à idade, os distúrbios do sono também estão implicados na progressão da sarcopenia¹⁸⁻²⁰, fragilidade²¹, quedas^{22,23} e diminuição da função física.²⁴

Na AOS grave, a pressão positiva contínua das vias aéreas (CPAP) é o tratamento mais efetivo para a eliminação de eventos respiratórios obstrutivos: apneias, hipopneias, despertares relacionados ao esforço respiratório (RERAs) e ronco durante todas as fases do sono, independentemente da posição do corpo.^{25,26} Os dispositivos intraorais de avanço mandibular são uma opção de tratamento em pacientes com AOS moderada-grave ou para aqueles que não toleraram CPAP.^{27,28} O tratamento da AOS leve-moderada inclui higiene do sono e terapia posicional.²⁹ Além disso, as recomendações de estilo de vida, como alcançar peso adequado, hábitos alimentares saudáveis e prática de exercícios, são

frequentemente indicadas aos pacientes com apneia do sono.^{30,31} O exercício físico é uma alternativa baseada em evidências emergente para tratamento da AOS.

Os benefícios do exercício físico no sono são recíprocos.³²⁻³⁴ Em 2017, um estudo do nosso grupo avaliou a atividade física através do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) em 5.453 indivíduos que realizaram polissonografia.³⁵ O exercício foi significativamente associado com 23% e 34% menor chance de AOS moderada e grave, respectivamente.

Em uma metanálise de três ensaios clínicos randomizados, o exercício reduziu 7 eventos respiratórios por hora, melhorou a eficiência do sono e diminuiu a sonolência diurna. Este efeito foi independente do índice de massa corporal.³⁶ Os resultados disponíveis que apontam para diminuição do IAH após o treinamento físico envolveram adultos de meia idade, com média de idade entre 42 e 54 anos, que foram submetidos a treinamento aeróbico ou combinado. O efeito do treinamento de força sobre a gravidade da AOS de pacientes idosos, a faixa etária mais afetada, continua sendo uma questão não investigada.

O objetivo do presente estudo é avaliar o impacto do treinamento de força no índice apneia-hipopneia dos idosos entre 65 e 80 anos. Conseqüentemente, realizamos um ensaio clínico randomizado que envolve pessoas com idade de 65 anos ou mais.

REVISÃO DA LITERATURA

ENVELHECIMENTO

A média de idade da população está aumentando. Até o ano de 2030, nos Estados Unidos, o número de indivíduos com 65 anos ou mais chegará a 70 milhões.¹ Pessoas de 85 anos ou mais serão o segmento de maior crescimento da população. O número de pessoas idosas cresce em ritmo maior do que o número de nascimentos, modificando a estrutura de gastos dos países em uma série de áreas importantes.³⁷

No Brasil, o ritmo de crescimento da população idosa tem sido sistemático e consistente. Segundo a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios - PNAD 2009, o país contava com uma população de cerca de 21 milhões de pessoas de 60 anos ou mais de idade.

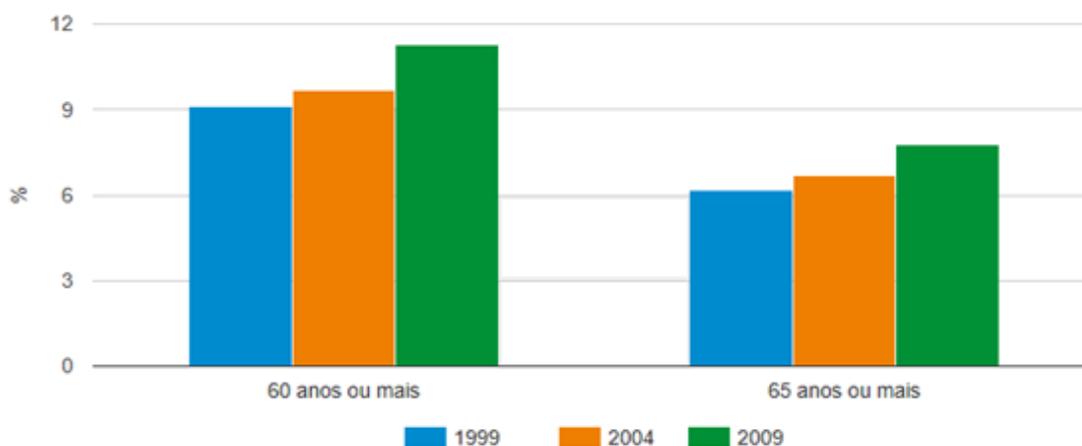


Figura 1: Proporção de idosos de 60 anos ou mais e de 65 anos ou mais de idade - Brasil - 1999/2009. Fonte: IBGE, Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios 1999/2009.

A transformação da estrutura etária do país, de uma composição jovem para envelhecida, reflete os efeitos da redução da taxa de fecundidade, iniciada em meados da década de 1960, e da queda da mortalidade.³⁷ Os dados epidemiológicos apontados pelos

levantamentos populacionais brasileiros demonstram claramente a mudança da estrutura da pirâmide etária ao longo dos anos.

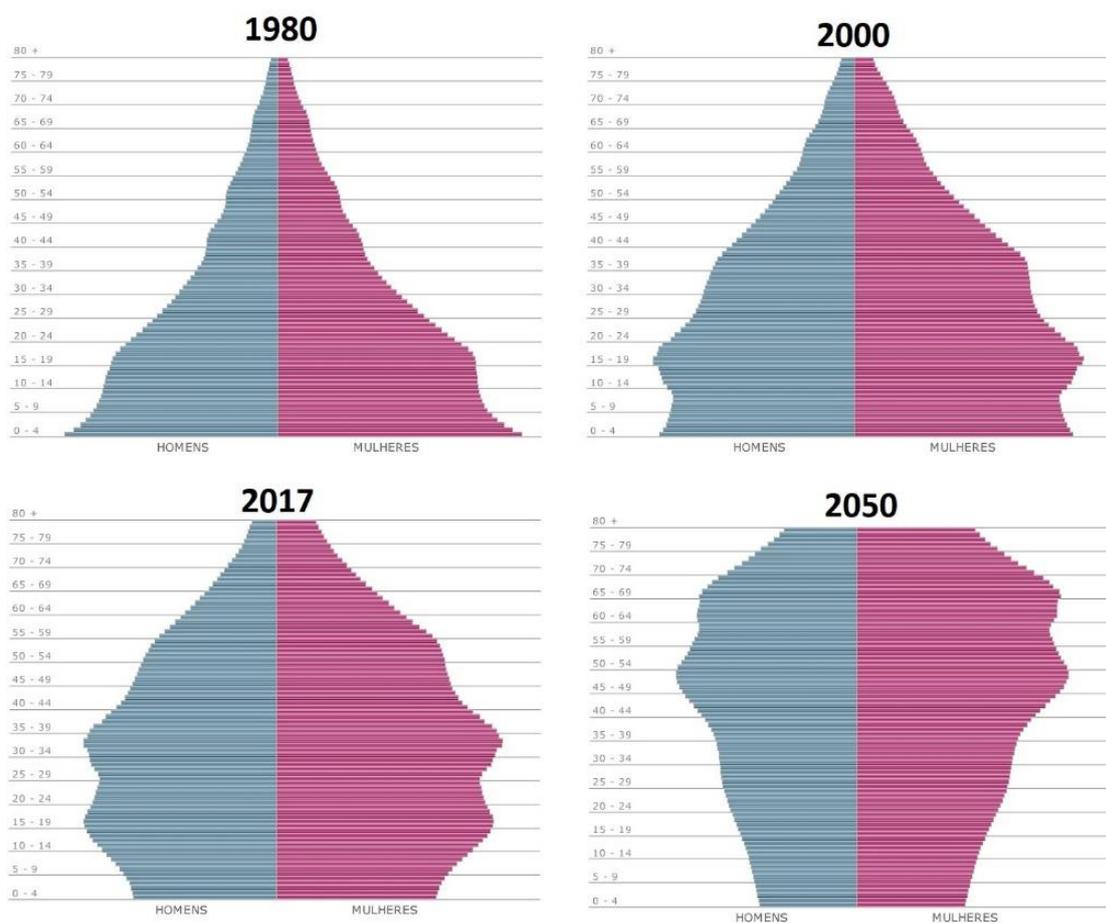


Figura 2: Prevalência de homens e mulheres com mais de 60 anos em 1980 até 2050 (projetado).

Fonte: IBGE

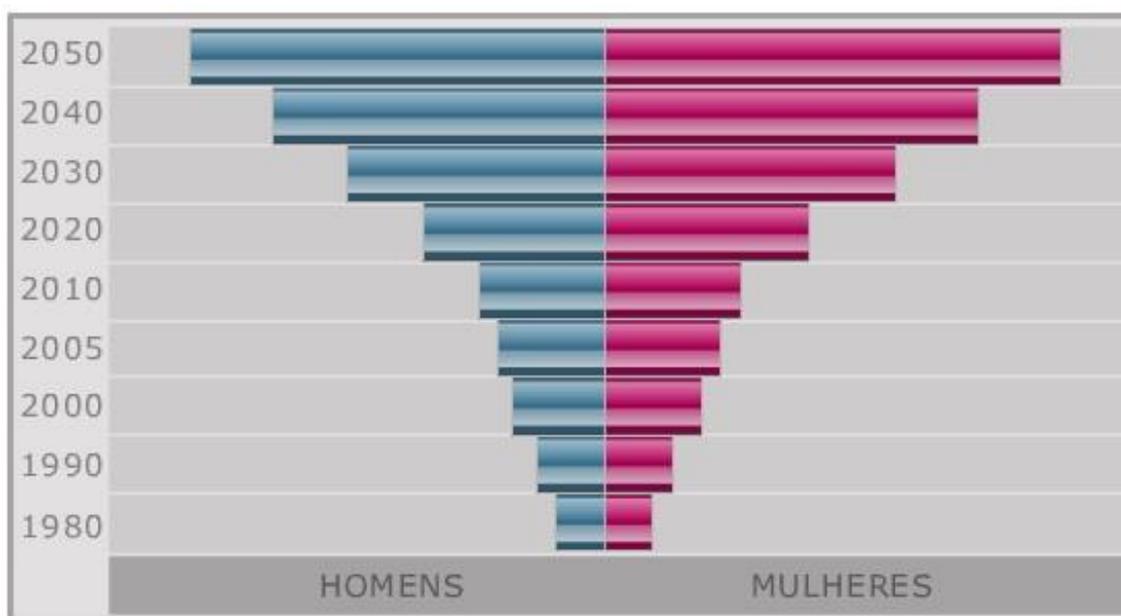


Figura 3: Prevalência de homens e mulheres com mais de 60 anos em 1980 até 2050 (projetado). Fonte: IBGE

Fatores de risco cardiovascular associados ao envelhecimento

O maior e mais comum fator de risco para doenças neurodegenerativas é a idade.² Sujeitos mais velhos possuem maior risco de apresentar piores desfechos quando comparados aos mais novos. O envelhecimento também está associado ao aumento de fatores de risco modificáveis que contribuem para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e aterosclerose.³

Dados do *Framingham Study*, que seguiu uma coorte da população da cidade desde 1950 coletando dados sobre tendências relacionadas à idade na incidência de doenças cardiovasculares e expectativa de vida, mostram em análise multivariada dos dados prospectivos, claramente um efeito independente da idade na incidência de doenças cardiovasculares, mesmo quando levado em consideração todos os principais fatores de risco.^{4,38,39} O sistema cardiovascular é fortemente afetado pelo envelhecimento. No entanto, além do envelhecimento intrínseco, a longo prazo os fatores de risco

cardiovascular também estão subjacente às mudanças estruturais e funcionais no coração e nos vasos (remodelação cardiovascular). Tal remodelação dos vasos e do coração, eventualmente, leva a morbidade e mortalidade.⁴ Uma análise do efeito da idade na incidência de doença cardiovascular em cada sexo na coorte de *Framingham* fornecem estimativas da influência de fatores de risco associados na variável idade.⁴⁰ Enquanto as chances de atingir a idade avançada são claramente influenciadas pela susceptibilidade à doenças cardiovasculares promovida por fatores de risco modificáveis como tabagismo, pressão arterial, diabetes e colesterol, permanece, ainda, risco residual imposto pela idade.⁴⁰

Em um estudo publicado em 2012, foram avaliados 21.280 hipertensos da Grécia. Foi demonstrado associação da idade ao risco cardiovascular em homens e mulheres, de acordo com as classificações “Framingham risk score e HeartScore”.⁴¹

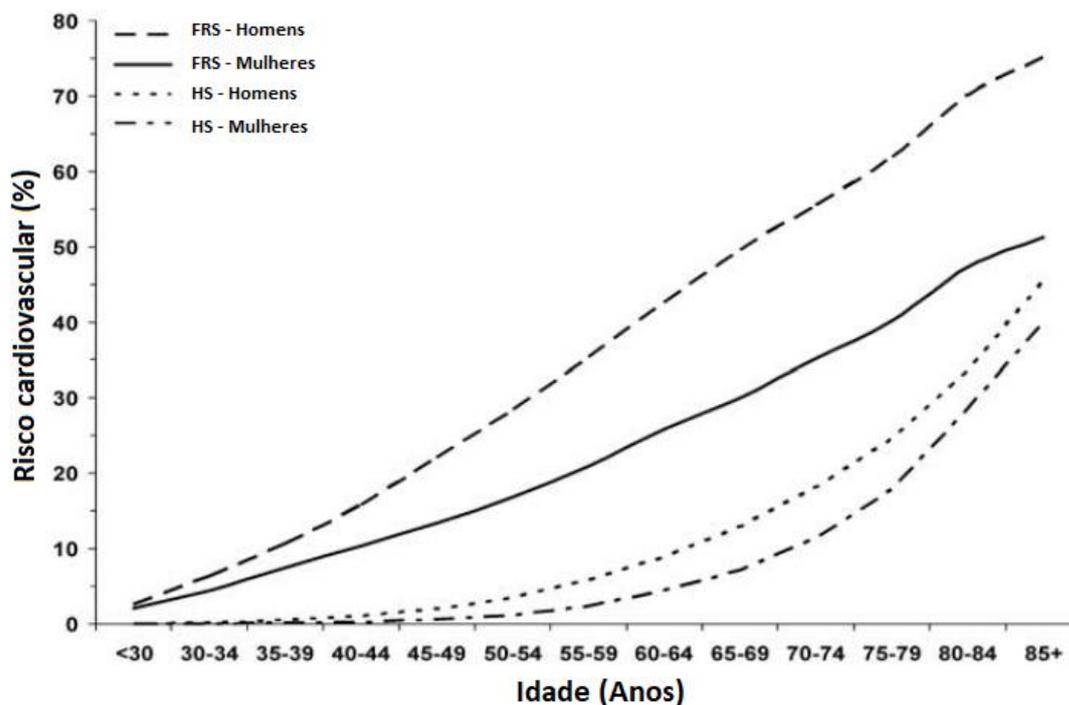


Figura 4: Risco cardiovascular estimado com o Framingham risk score (FRS) e o HeartScore (HS) de acordo com a idade e o sexo.

Um estudo publicado em 2017 incluiu, entre 2009 e 2012, 6.038 pessoas acima de 45 anos para avaliar a prevalência de doenças em adultos de meia idade e idosos.⁵ A média de idade para homens foi de $64,6 \pm 9,7$ e de $62,8 \pm 9,4$ para as mulheres. Os níveis médios de circunferência de cintura, glicose sanguínea e pressão arterial sistólica aumentaram, enquanto os níveis de pressão arterial diastólica e triglicérides diminuíram significativamente com idade. O índice de massa corporal foi significativamente maior na faixa etária de 65-69 anos e o perfil lipídico foi maior na idade 60-64. Ambos declinaram depois disso. As doenças crônicas mais prevalentes foram hipertensão (55,3%), dislipidemia (33,5%), diabetes (21,9%), obesidade (12,4%) e osteoporose (9,3%). A prevalência de hipertensão, dislipidemia e diabetes foi maior nos homens do que nas mulheres, enquanto a prevalência de osteoporose foi maior em mulheres. A prevalência de hipertensão, diabetes e osteoporose aumentou continuamente com a idade em ambos os sexos. Apenas 24,6% da população estudada (1.485 sujeitos) não apresentavam doença crônica. Mais importante, 40,5% da população estudada (2.447 indivíduos) sofriam de duas ou mais doenças crônicas. A proporção de pessoas que sofriam de três, quatro ou mais doenças crônicas foram 26,8, 10,9 e 2,7%, respectivamente. A combinação de hipertensão com qualquer outra doença crônica estava presente em 35,84% da população estudada. A combinação mais comum de doenças foi hipertensão com dislipidemia (9,95%) ou diabetes (6,61%). A combinação mais comum de três doenças crônicas foi a hipertensão com diabetes e dislipidemia (4,52%).⁵

ENVELHECIMENTO E O SISTEMA NEUROMUSCULAR

O sistema muscular geralmente atinge a plenitude quanto a volume muscular e capacidade de produção de força por volta dos 25-35 anos, em média e, a partir daí, decai gradualmente.⁴²⁻⁴⁴ O envelhecimento é um processo natural, irreversível e com consequências em todos os sistemas fisiológicos. O envelhecimento está associado com diminuição do volume muscular, com declínio de força e potência muscular redução da capacidade cardiorrespiratória.⁴⁵⁻⁴⁷ Capacidade funcional dos sistemas neuromuscular, cardiovascular e respiratório diminuem em média entre 0,5 a 3,5% ao ano com o envelhecimento e progride à taxa de 1-2% por ano após a sexta década⁴⁸, resultando em diminuição em força máxima e explosiva e potência aeróbica máxima.^{49,50} O desempenho de corredores de maratona e levantadores de peso diminui após aproximadamente 40 anos de idade, com níveis máximos de desempenho diminuídos em aproximadamente 50% aos 80 anos de idade.⁵¹

A perda natural da função muscular relacionada à idade é complexa e ainda não totalmente entendida, todavia, é sugerido que múltiplos mecanismos contribuem para o declínio do músculo esquelético.⁴⁵ Entre os possíveis mecanismos, são destacados alterações genéticas, estilo de vida sedentário, níveis reduzidos de hormônios tróficos, má ingestão de nutrientes essenciais e processos neurodegenerativos inerentes ao envelhecimento.^{52,53} No contexto do envelhecimento muscular, é importante ressaltar que não é apenas o declínio na quantidade de massa muscular que contribui para a deterioração da função do músculo, outros fatores que associados a qualidade muscular estão incluídos, como composição muscular, capacidade metabólica e aeróbica, infiltração gordurosa, resistência à insulina, fibrose e ativação neural.⁵⁴

Sarcopenia

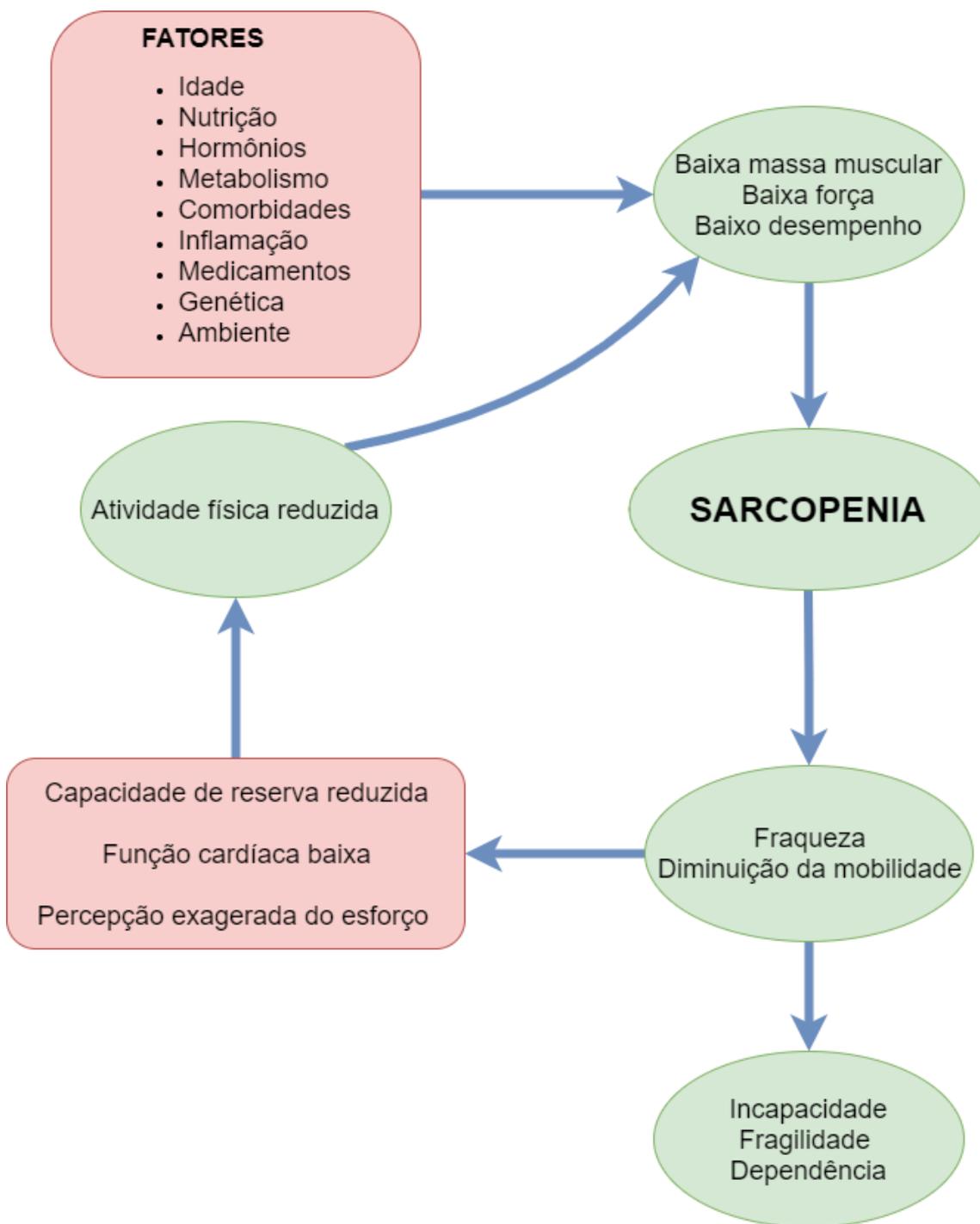


Figura 5: Sarcopenia - estrutura conceitual. Adaptado da referência ⁵⁴.

A perda de massa muscular é chamada de sarcopenia.^{55,56} O termo sarcopenia têm origem no grego “sarx” carne e “penia” pobreza. A sarcopenia pode se apresentar por

causas naturais, como no caso do envelhecimento fisiológico, como sintoma de algum processo patológico como doenças infecciosas ou doenças consultivas (câncer, tuberculose, etc.), ou ainda como resultado de algum déficit alimentar (baixa ingestão de proteínas ou aminoácidos essenciais) ou atividade física (atrofia muscular por inatividade).

Um estudo em idosos habitando na comunidade, com média de idade de 67 anos, utilizando os critérios do Grupo de Trabalho Europeu sobre Sarcopenia em Pessoas Idosas (EWGSOP) demonstrou prevalência de sarcopenia no Reino Unido de 4,6% em homens e de 7,9% em mulheres.⁵⁷ Outro estudo, realizado nos Estados Unidos entre idosos com idade média de 70,1 anos, encontrou que a prevalência de sarcopenia era de 36,5%.⁵⁸

A sarcopenia é caracterizada primordialmente por atrofia muscular (diminuição do tamanho do músculo), juntamente com redução na qualidade do tecido muscular, caracterizada por fatores como a substituição de fibras musculares por gordura, aumento da fibrose, alterações no metabolismo muscular, estresse oxidativo e degeneração da junção neuromuscular, levando a perda progressiva de função muscular e fragilidade.⁵⁹ A sarcopenia também é marcada por diminuição dos diferentes tipos de fibras musculares. Durante a sarcopenia, há diminuição de fibras Tipo II, com pouca ou nenhuma diminuição de fibras tipo I. No processo, fibras do Tipo II denervadas são muitas vezes convertidas em fibras de Tipo I por reinervação pelos nervos motores lentos das fibras Tipo I.⁶⁰

A definição para o diagnóstico de sarcopenia foi proposta em 1998 por Baumgartner et al.⁶¹, que utilizou medida de massa corporal magra, conforme determinado por *DEXA* em comparação com população de referência normal. Sua definição usa ponto de corte de 2 desvios padrão abaixo da média da massa magra para adultos jovens saudáveis.

O EWGSOP⁶² define Sarcopenia como:

- Baixa massa muscular (por exemplo, >2 desvios-padrão abaixo da média de adultos jovens [de 18 a 39 anos na 3ª população de NHANES] do mesmo sexo e origem étnica).

Juntamente com:

- Baixa velocidade de marcha (por exemplo, uma velocidade de caminhada abaixo de 0,8 m/s no teste de caminhada de 4 m)

Ou:

- Baixa força muscular (por exemplo, força de preensão: <30kg para homens, <20 kg para mulheres)

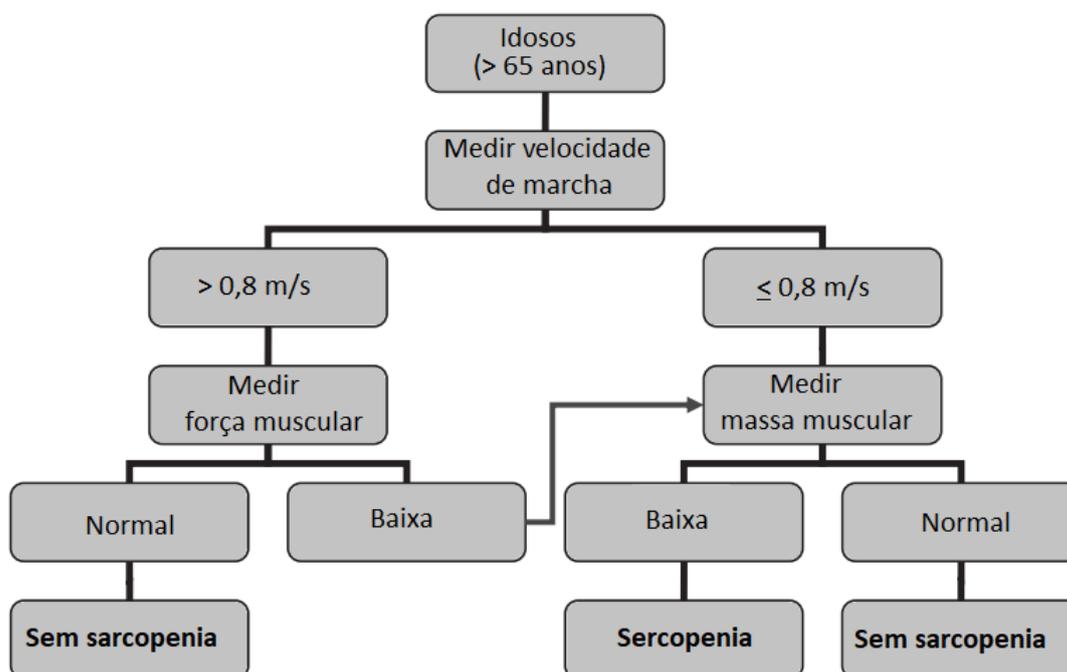


Figura 6: Algoritmo do EWGSOP sugerido para a detecção de casos de sarcopenia em indivíduos idosos. Adaptado da referência ⁶².

A combinação de diminuição da atividade física e aumento da longevidade da população tornam a sarcopenia uma preocupação relevante. A sarcopenia torna a pessoa idosa incapaz de viver de forma independente. Além disso, se associa a baixo equilíbrio e velocidade de marcha, quedas e fraturas. A sarcopenia pode ser pensada como um análogo muscular da osteoporose, também causada pela inatividade e contrabalançada pelo exercício. Em conjunto, osteoporose e sarcopenia resultam na fragilidade observada na população idosa.

Como componente da síndrome da fragilidade, sarcopenia é causa prevalente de redução de autonomia em idosos.^{63,64} A sarcopenia idade-relacionada está associada com aumento de mortalidade por todas as causas^{65,66}, doenças cardiovasculares^{67,68} e aumento dos custos com cuidados com saúde nas pessoas idosas.⁶⁹

Para tratamento da sarcopenia, não existem atualmente medicamentos aprovados.⁷⁰ Ainda assim, alguns tipos de suplementos dietéticos, como o β -hidroxi β -metilbutirato (HMB), têm demonstrado sucesso na prevenção da perda de massa muscular em indivíduos com sarcopenia.^{71,72} O HMB é um metabolito da leucina. Há evidências de que sua utilização pode reduzir, ou mesmo reverter, a perda de massa, função e força muscular em quadros de doenças como a caquexia do câncer.^{71,73} Em adultos mais velhos, dados de meta-análise publicada em 2015 indicam que a suplementação de HMB parece ser útil como tratamento para preservar a massa muscular magra.⁷² Entretanto, o efeito da suplementação de HMB tanto na prevenção quanto no tratamento da sarcopenia e da perda muscular é otimizado por exercício de força regular e consumo de dieta rica em proteínas.^{71,73}

Sarcopenia e exercício

O exercício é fundamental no tratamento da sarcopenia. Sabe-se que falta de exercício é um fator de risco significativo para fragilidade.⁷⁴ Mesmo atletas de elite, altamente treinados e que continuam a treinar e competir ao longo de suas vidas adultas e durante o envelhecimento, experimentam os efeitos progressivos da perda de força, massa muscular e velocidade após os 30 anos.^{51,59}

Evidências indicam maior capacidade do músculo esquelético para sintetizar proteínas em resposta ao exercício de força a curto prazo.⁷⁵ Revisão Cochrane, de 2009, encontrou evidência de melhora de dois componentes-chave da sarcopenia. A velocidade da marcha aumentou modesta, mas significativamente, enquanto a força muscular⁷⁶ mostrou grande tamanho de efeito após treinamento de força em adultos mais velhos.

O exercício físico se divide em treinamento de resistência, que envolve trabalho de baixa intensidade durante longos períodos de tempo e treinamento de força, caracterizados por movimentos mais intensos com menor duração.⁷⁷ Ambos os tipos de exercícios atuam na maioria das sinalizações envolvidas na sarcopenia.⁷⁸ Treinamentos contra resistência, com altas intensidades são mais eficaz para aumento da massa muscular e força, enquanto que treinamentos com menores intensidades e longas durações são superiores para melhorar a capacidade aeróbica máxima.^{79,80} No que tange ao treinamento de força, essa modalidade se demonstra eficaz na prevenção e tratamento da sarcopenia devido à sua capacidade de promover o anabolismo da proteína muscular, resultando em adaptações metabólicas e morfológicas específicas.⁸¹

Uma revisão sistemática, de 2016, reuniu nove artigos, sendo oito ensaios clínicos randomizados sobre o efeito do exercício na sarcopenia em idosos.⁸² Cinco eram com intervenção de exercício isolado e quatro associaram exercício e nutrição. Em cinco estudos foram utilizados exercícios combinados (aeróbico, força, flexibilidade e equilíbrio), em três, exercícios de força e em um, exercício aeróbico exclusivamente. As

frequências de exercícios variaram entre 2 e 7 dias/semana. As taxas de adesão ao treinamento variaram entre 70,3% e 97,8%. Nos estudos com exercício isolado todos, exceto um, mostraram melhoras significativas em força muscular e velocidade de marcha. Em geral, os estudos usando treinamento de força mostraram melhora na força muscular enquanto aqueles que usavam treinamento combinado mostraram aumento na velocidade de marcha. Estudos com maiores frequências de exercício (≥ 2 a 3 vezes/semana) mostraram melhora mais expressiva na massa muscular e força.⁸²

Usualmente os programas de exercícios são oferecidos a grupos de participantes em locais e horários determinados de acordo com a disposição dos centros esportivos e dos professores que atendem os participantes. Essa situação pode diminuir a participação dos indivíduos idosos devido à necessidade de deslocamento de suas residências até o local de treinamento, à fragilidade para mobilidade e à exposição ao clima. Além disso, os instrutores de exercícios podem ter mais dificuldade para oferecer instrução individual e feedback efetivo aos participantes idosos, por suas características cognitivas. Com base nessas dificuldades, trabalho coreano, publicado em 2017, propôs, como método de intervenção para prevenir ou melhorar a sarcopenia, o emprego do tele-exercício baseado em videoconferência através do *Skype*TM.⁸³ Esta técnica permitiu que o instrutor e o participante realizassem treinamento supervisionado se vendo e ouvindo através de um vídeo bidirecional simultâneo com transmissão de áudio, permitindo, assim, interações em tempo real entre o instrutor e os idosos em suas próprias casas. Participaram 23 idosos (11 no grupo intervenção e 12 no grupo controle), com idade entre 69 e 93 anos. O grupo de tele-exercício realizou exercícios de força em casa por 20 a 40 minutos por dia, três vezes por semana durante 12 semanas. O instrutor remoto forneceu orientação individualizada para cada participante durante a intervenção. O grupo controle manteve seus estilos de vida sem qualquer intervenção especial. Os resultados demonstraram

melhoras significativamente positivas, comparadas ao grupo controle, em relação a massa muscular total, massa, massa muscular do membro inferior e no teste de sentar-e-alcançar da cadeira.⁸³

Sarcopenia e Sono

Os distúrbios do sono e sarcopenia são comuns entre adultos mais velhos. No entanto, pouco se sabe sobre a relação entre estas duas condições.¹⁸ Ambas aumentam com a idade e podem levar a diminuição de atividade física, além de resultar em eventos adversos para a saúde semelhantes como deficiências funcionais, má qualidade de vida e morte. Portanto, a existência de associação negativamente sinérgica entre distúrbios do sono e sarcopenia é plausível.¹⁸ Com base nessas afirmações, 607 indivíduos com idade entre 60 e 90 anos foram recrutados para investigar a possível associação entre duração do sono e sarcopenia em uma população de chineses que viviam na comunidade. Os indivíduos foram divididos em 3 grupos: sono de curta duração (<6 horas); duração normal (6-8 horas); sono de longa duração (>8 horas). A prevalência de sarcopenia na população de estudo foi de 18,5%. Nas mulheres, a prevalência de sarcopenia foi significativamente maior nos grupos do sono de curta e longa duração em comparação com as mulheres do grupo de sono de duração normal (27,5%, 22,2% e 13,9%, respectivamente; $P= 0,014$). Para os homens, apesar dos resultados semelhantes, as diferenças não foram estatisticamente significativas (18,5%, 20,6% e 13,0%, respectivamente, $P= 0,356$). Após ajustes para os potenciais fatores de confusão, mulheres mais velhas com sono de curta (OR: 4,34; IC 95%: 1,74-10,85) ou longa duração (OR: 2,50; IC 95%: 1,05-6,99) apresentaram maior risco de sarcopenia em comparação com mulheres com duração normal do sono. Nos homens, em comparação com o grupo de duração normal do sono, o OR ajustado para sarcopenia foi de 2,12 (0,96-

8,39) no grupo de sono de curta duração e 2,25 (0,88-6,87) no grupo de sono de longa duração, respectivamente.¹⁸

O Korean NHANES¹⁹, avaliou dados de 16.148 sujeitos (7.158 homens e 8.990 mulheres) entre os anos de 2008 e 2011 com objetivo de examinar a associação entre a duração do sono e a sarcopenia em adultos coreanos. Os participantes foram categorizados em 5 grupos de acordo com a duração do sono. A prevalência de sarcopenia foi de 14,3% na população total (18,7% dos homens e 9,7% das mulheres). Em comparação com as 7 horas de sono do grupo de referência, o *Odds Ratio* para sarcopenia do grupo de sono longo (9 horas ou mais) foi de 1.59 após o controle de fatores de confusão. Na análise de subgrupos, no grupo de sono longo os fatores de risco para sarcopenia foram os seguintes: idade (40-64 anos), *OR* = 1.87; índice de massa corporal normal, *OR* = 1.52; tabagismo, *OR* = 2.22; sedentarismo, *OR* = 1.52.¹⁹

As possíveis explicações fisiopatológicas para a ligação entre sono e sarcopenia permeiam fatores neuroendócrinos e inflamatórios, hábitos nutricionais desfavoráveis e baixa atividade física. Tendo o sono papel no metabolismo das proteínas musculares, é plausível haver causalidade direta nessa relação. Fatores como: 1) reduções na duração e qualidade do sono; 2) insônia, apneia do sono e outros distúrbios do sono; e 3) modificação do ritmo circadiano idade-dependente acarretam consequências como: 1) maior proteólise, 2) modificação da composição corporal e 3) resistência à insulina. Todos esses são fatores associados à sarcopenia.

O hormônio de crescimento é secretado principalmente durante o sono de ondas lentas (estágio N3).^{84,85} A redução de sono N3 idade-relacionada é considerada uma consequência “normal” do envelhecimento, mas é acelerada por distúrbios do ritmo circadiano e apneia obstrutiva do sono.^{86,87} Transtornos do sono afetam diversos fatores potencialmente associados a sarcopenia como: eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA),

hipotálamo-hipófise-gonadal (HPG), eixo somatotrópico e o metabolismo da glicose.⁸⁸⁻

⁹² Assim, intervenções que minimizem distúrbio do sono podem minorar a perda muscular.

Como se vê na Figura 7, várias rotas e componentes de síntese de proteínas e também de vias de degradação participam do processo de sarcopenia, incluindo: hormônio do crescimento (GH), fator de crescimento semelhante a insulina-1 (IGF-1), testosterona, cortisol e insulina.²⁰

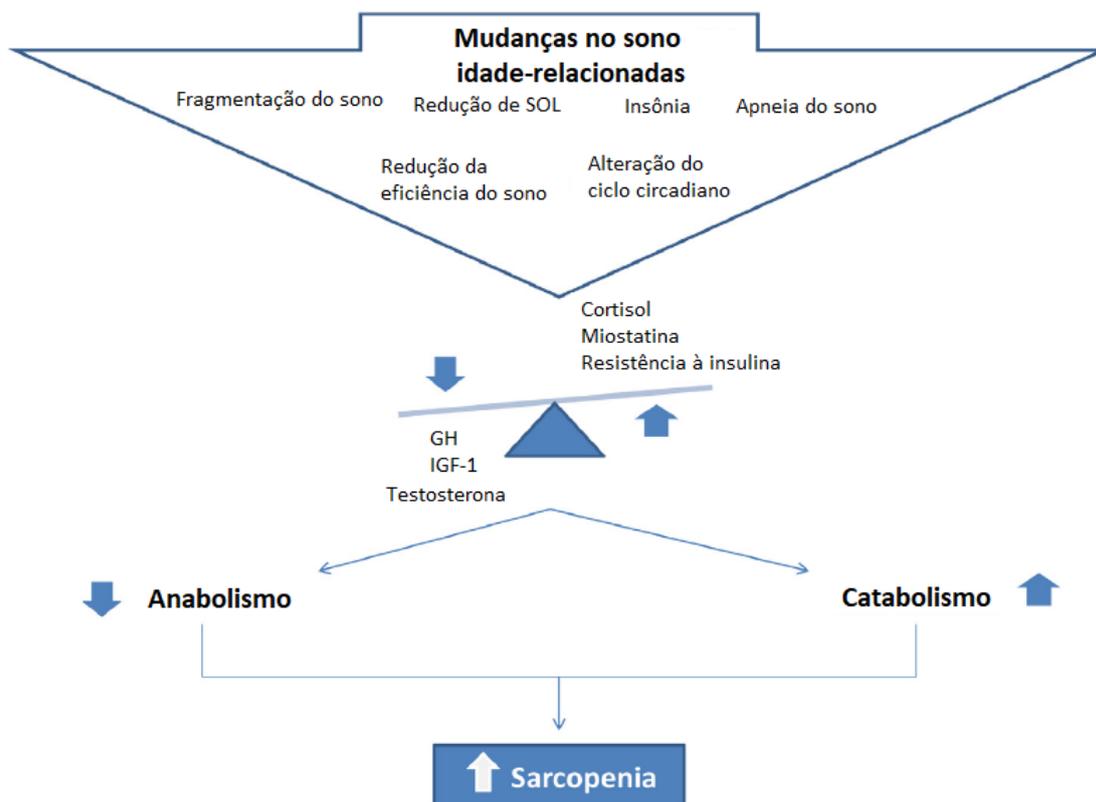


Figura 7: Descrição esquemática do impacto das alterações do sono relacionadas à idade na sarcopenia como resultado dos desequilíbrios do metabolismo hormonal e muscular. Adaptado da referência ²⁰.

Fragilidade

Dentre os fatores de risco associados à morte nos idosos, o quadro de fragilidade destaca-se por ter risco maior que a doença cardíaca.⁹³ Fragilidade é definida como "ter saúde delicada e não robusta".⁹⁴ É considerada uma fase precoce da incapacidade que diferentemente da incapacidade, ainda é reversível e prevenível.⁹⁵ O conceito de fragilidade é amplamente utilizado na medicina geriátrica para identificar adultos mais velhos (em geral acima de 80 anos) com risco aumentado de desfechos clínicos como incapacidade física, demência, quedas, hospitalizações, institucionalização e morte.⁹⁶ Hoje em dia, contudo, aceita-se que a fragilidade seja uma síndrome clínica resultante de deficiências multissistêmicas, independente do processo de envelhecimento normal. Essa síndrome envolve combinações variadas de sarcopenia, declínio funcional, desregulação neuroendócrina e deficiências imunológicas.⁹⁷

O *Cardiovascular Health Study*⁹⁸ classificou a fragilidade pela ocorrência no indivíduo de pelo menos 3 de 5 déficits: 1) velocidade de caminhada lenta, 2) comprometimento da força de prensão manual, 3) diminuição autorrelatada dos níveis de atividade, 4) perda de peso não intencional, 5) exaustão. A pessoa será classificada como robusta quando não apresentar nenhum déficit e como pré-frágil se apresentar 1 ou 2 déficits.

Outro modo de estabelecer níveis de fragilidade é pelo índice de fragilidade.^{99,100} Esse índice descreve a fragilidade como vulnerabilidade inespecífica associada à idade, refletida em acumulação de déficits médicos, sociais e funcionais.¹⁰¹ Este índice é baseado em 80 itens. A avaliação, além de pontuar os cinco déficits supracitados, considera como déficit a quantidade de medicações em uso, sendo: 0 a 5 medicamentos, sem déficit; 5 a 7, 1 déficit; e um déficit a mais para cada 3 medicamentos adicionados acima de 7 medicamentos, com contagem máxima de 5 pontos. Com itens sobre, por exemplo, nutrição, comunicação e sono, o índice abrange elementos fundamentais no

entendimento global da saúde do idoso.²¹ A avaliação inclui também 10 itens usados para compor o índice de vulnerabilidade social.¹⁰⁰

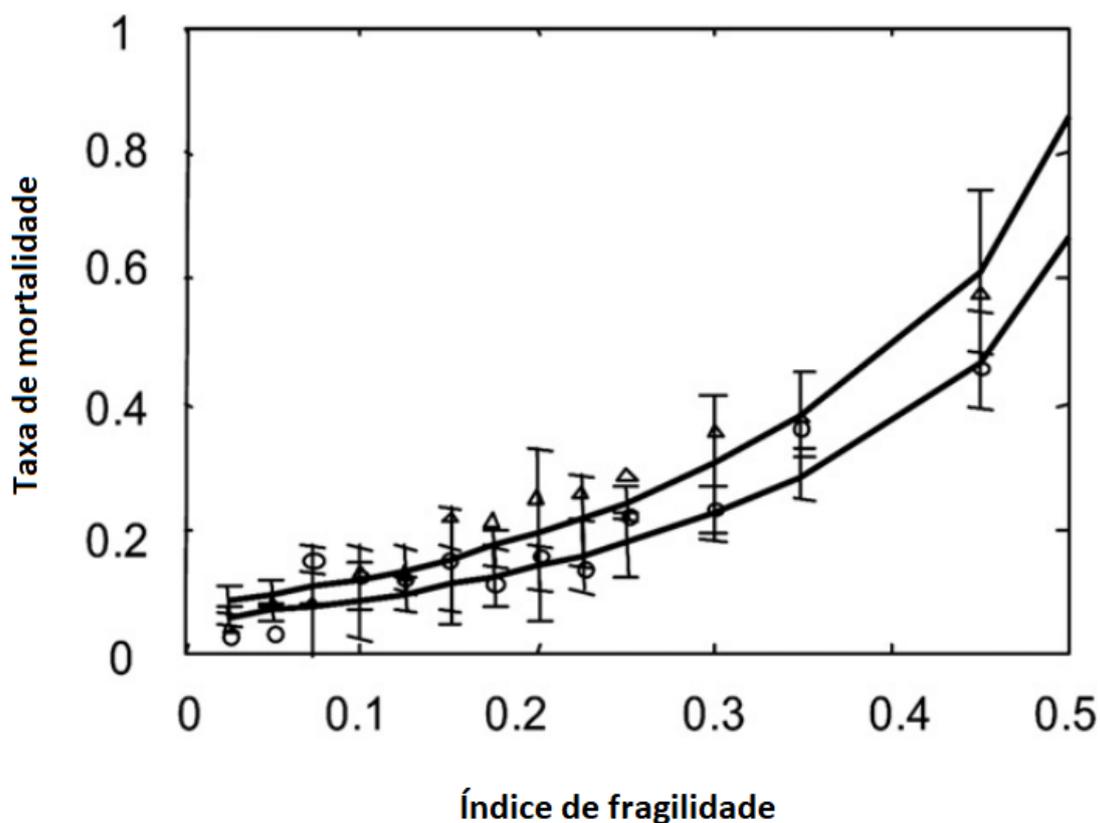


Figura 8: Relação entre índice de fragilidade e mortalidade. Triângulos representam homens e círculos representam mulheres. Adaptado da referência ²¹.

Estudo publicado em 2017, com dados coletados dos *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)* 2003-2004 e 2005-2006 avaliou o índice de fragilidade como preditor de mortalidade.¹⁰² Utilizou-se três modelos para construção do índice de fragilidade: 1) Índice de fragilidade autorrelatado com questionário de 36 itens; 2) Índice de fragilidade laboratorial com 32 itens de testes laboratoriais mais medidas de frequência cardíaca e pressão arterial; e 3) Índice de Fragilidade Combinado, com os 68 itens dos tópicos 1 e 2. Foram incluídos 8.888 sujeitos para análise final, sendo 2.171 com idade acima de 65 anos. A mortalidade aumentou de acordo com os extratos de a idade de 0,7%

(23/3235) entre 20 a 39 anos para 5,7% (198/3482) entre 40 e 64 anos, e para 31,6% (686/2171) em idade > 65 ($p < 0,001$). As taxas absolutas de mortalidade aumentaram à medida que as pontuações de fragilidade aumentaram, aumentando de 1,8-3,7% nos mais saudáveis (índice de fragilidade <0,1) para 48,3-69,9% no grupo mais frágil (índice de fragilidade 0,4+). Por fim, foi demonstrado que em modelos de regressão de *Cox* ajustados para idade e sexo níveis mais altos de fragilidade foram associados à maior risco de morte para cada modelo de índice de fragilidade. Os indivíduos da categoria mais frágil tiveram maior risco de morte comparados com o grupo mais saudável, independente de qual índice foi usado para avaliação de fragilidade.

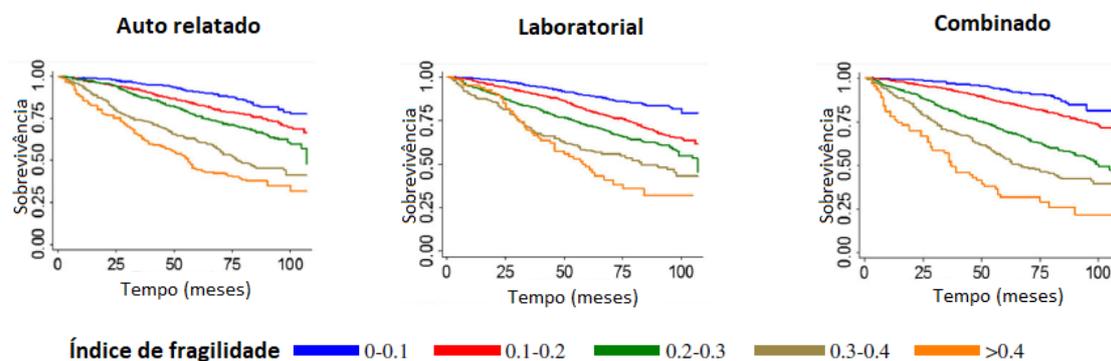


Figura 9: Curvas de Kaplan-Meier mostrando a relação entre fragilidade e tempo até a morte. Adaptado da referência ¹⁰².

Na América do Norte, a prevalência de fragilidade varia de 4,0 a 44%. Em 10 países da Europa, a prevalência de fragilidade variou de 5,8 a 27,3% e é mais prevalente entre as mulheres.^{103,104} Na América Latina e Caribe, estudo de revisão sistemática com metanálise¹⁰⁵ incluiu dados de 29 publicações totalizando 43.083 indivíduos acima de 60 anos. Os 10 países investigados foram: Barbados, Brasil, Chile, Colômbia, Costa Rica, Cuba, México, Peru, República Dominicana e Venezuela. A prevalência de fragilidade neste estudo, foi de 19,6% (IC 95%: 15,4 – 24,3%) com amplitude de 7,7 no Peru a 42,6% no Chile.

Em 2017, estudo realizado em Minas Gerais, avaliou a prevalência de fragilidade e os fatores a ela associados em idosos assistidos por um centro de referência em assistência à saúde do idoso.¹⁰⁶ Em 360 idosos com idade acima de 65 anos, a prevalência de fragilidade foi 47,2%. As variáveis associadas à fragilidade foram: idosos longevos, os que vivem sem companheiro(a), possuem cuidador, apresentam sintomas depressivos, doença osteoarticular, bem como história de internação e de quedas nos últimos 12 meses. Entre esses achados, o que merece atenção é o papel da doença osteoarticular na fragilidade, que pode ter implicações na presente tese.

Quedas

Em idosos, diminuição da aptidão física está relacionada a incidência de dores, desvios posturais, lesões musculoesqueléticas e risco de quedas.¹⁰⁷ Além disso, a piora da função física geral prediz mortalidade nessa população.¹⁰⁸ Em saúde do idoso, a queda é causa e fator de risco para mortalidade, morbidade e evento resultante em cuidados.¹⁰⁹

Estima-se que as quedas ocorram em um¹¹⁰ a dois terços das pessoas acima de 65 anos e podem ser recorrentes em 30% dessa população.¹¹¹ Em torno de 20% das quedas requerem atendimento médico.¹¹² Nesta faixa etária, as quedas estão diretamente relacionadas com a falta de força e equilíbrio.^{113,114} Distúrbios do sono, também se associam com risco de quedas, independentemente de fatores de confusão.^{22,115,116}

A maioria das quedas são previsíveis e evitáveis.^{117,118} Os objetivos de um programa de prevenção de queda que visem melhorar os resultados de saúde e manter a qualidade de vida devem levar em consideração a relação custo-efetividade da terapia. As famílias que adotam intervenções, mesmo de baixo custo, para redução de quedas em idosos podem evitar transtornos e custos altos no tratamento de suas consequências.¹¹⁹

Abordagens de prevenção de queda focam em eliminar um único fator de risco de queda ou englobam múltiplos fatores de risco. As estratégias de redução de riscos

domésticos são mais eficazes quando combinadas com outras abordagens de prevenção de queda, como, por exemplo, programas de exercícios.¹²⁰

O resultado de revisão sistemática com 37 ensaios clínicos randomizados com exercício para prevenção de quedas em idosos sugere que programas de exercícios multidimensionais podem ser efetivos para prevenção de queda se forem realizadas continuamente um longo período de tempo. Além da eficácia, foi demonstrado economia no tratamento pela diminuição da ocorrência de lesões. Vale salientar que a maioria dos ensaios clínicos não possuíram poder suficiente para detectar diferenças estatisticamente significativas sobre este ponto. Ainda assim, os resultados apontaram menores gastos em cuidados de enfermagem advindas do exercício físico.¹²¹

Pessoas em risco de queda, as mais propensas a se beneficiar de programas de prevenção de quedas, são justamente as que têm a maior dificuldade de participar.¹²² O treinamento de equilíbrio tem sido proposto para a prevenção de quedas, principalmente na população idosa. Em metanálise, se observa redução de 17% nas quedas após programas de exercício visando a aumentar o nível de equilíbrio.¹²³

Assim como o treinamento de equilíbrio, o treinamento de força está associado à diminuição do risco de quedas.¹²⁴ Treinamento de equilíbrio e força para membros inferiores, o risco de quedas diminuiu significativamente no grupo intervenção, enquanto no grupo controle, o risco aumentou após o período de acompanhamento a domicílio, três vezes por semana, durante 12 semanas. O tamanho de efeito para redução do risco de quedas foi, porém, de apenas 0,2.¹²⁵

Revisão sistemática avaliou resultados de 15 estudos quanto ao efeito do exercício físico combinado, sobre o risco de quedas em idosos. Os resultados indicaram que o treinamento de força e equilíbrio é seguro e eficaz para reduzir as quedas.¹²⁶

APNEIA DO SONO

A prevalência de transtornos durante o sono é relatado em até 48% da população americana.¹²⁷ Os transtornos mais comuns relatados são o ronco, insônia, síndrome das pernas inquietas e apneia do sono.

A apneia do sono está enquadrada na classe dos distúrbios respiratórios do sono. Dentre estes, a apneia obstrutiva do sono é o mais comum, mais facilmente identificável e, talvez, o mais prejudicial à saúde, podendo ser diagnosticada em até um terço da população.⁷ A apneia obstrutiva se diferencia da apneia central pela observação do esforço respiratório durante um evento, presente na obstrutiva e ausente na central.¹²⁸

A apneia central é causada por disfunção dos centros neurais reguladores da respiração. Prevalente na insuficiência cardíaca congestiva^{129,130} ocorre quando cessa o estímulo ventilatório central resultando em períodos repetitivos de ventilação insuficiente com ausência de movimentos tóraco-abdominais.^{131,132}

A apneia obstrutiva é caracterizada pela oclusão repetitiva, total ou parcial da via aérea superior durante o sono. Observa-se manutenção do esforço respiratório apesar do colapso da faringe. O quadro obstrutivo da apneia do sono possui diferentes causas.^{133,134} Pode ser devido à anormalidade anatômica¹³⁵, controle anormal da musculatura da via aérea^{136,137} e deslocamento rostral de fluidos em decúbito.¹³⁸

Apesar das diferenças fisiopatológicas, ambas comungam características semelhantes. Interrupção do fluxo ventilatório por mais de 10 segundos, dessaturação do oxigênio e fragmentação do sono são os pontos-chave a serem observados para definir quadro de apneia do sono.¹³⁹

Juntamente com os episódios de apneia, os pacientes normalmente apresentam eventos de hipopneia durante o sono. Hipopneias diferenciam-se de apneias quanto ao grau de obstrução da faringe e são definidas como redução de 50% do fluxo ventilatório

acompanhado de pelo menos 3% de dessaturação da hemoglobina ou despertares acusado por eletroencefalograma.¹⁴⁰

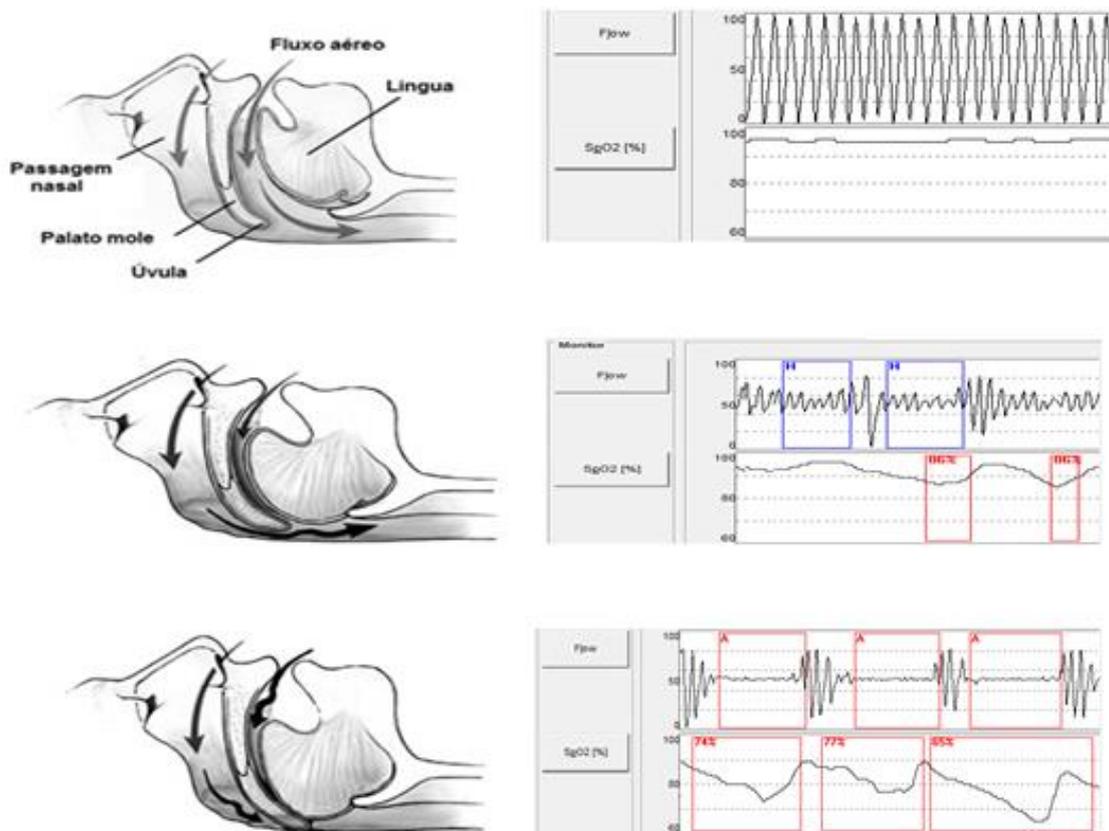


Figura 10: Estruturas da via aérea e imagem polissonográfica domiciliar do fluxo ventilatório e saturação do oxigênio. Durante o sono não perturbado, com a via aérea íntegra (A). Devido ao relaxamento da musculatura abduzora da faringe, pode ocorrer obstrução parcial do fluxo aéreo, a hipopneia (B), ou obstrução completa, a apneia (B). Adaptada da referência ¹⁴¹.

Diagnóstico da apneia do sono

Atualmente, a investigação da apneia do sono ainda não faz parte da rotina clínica. Em todo o mundo, apenas pequena parcela dos pacientes com apneia do sono têm sido devidamente diagnosticada.^{142–144} A detecção da apneia do sono persiste negligenciada, apesar das inequívocas evidências da sua associação com enfermidades cardiovasculares, principalmente porque os pacientes com apneia do sono são, em sua maioria,

assintomáticos.¹⁴⁵ A ausência ou pobreza de sintomas pode levar médicos e demais profissionais da saúde a não suspeitar do quadro clínico. Outras dificuldades para o diagnóstico são o alto custo e a escassez do exame de polissonografia.¹⁴⁶ No caso do Brasil, a polissonografia está disponível pelo SUS apenas em hospitais de referência, atendendo somente algumas dezenas de casos por mês.

Em torno de 40% dos pacientes com apneia do sono podem apresentar sonolência excessiva diurna e cansaço. Outras queixas comuns dos pacientes são sono não-reparador e insônia de manutenção do sono. Os familiares que convivem com o paciente queixam-se do roncar noturno e percebem as pausas respiratórias.

Os critérios para diagnóstico da apneia do sono, segundo a *American Academy of Sleep Medicine*¹⁴⁰ estão expostos na Tabela 1.

Tabela 1: Critérios diagnósticos para apneia do sono no adulto

Critérios (A + B) ou (C)

A) No mínimo uma das seguintes queixas:

1. O paciente se queixa de sonolência, sono não restaurador, cansaço ou sintoma de insônia.
2. O paciente acorda com a respiração interrompida, ofegando ou sufocando.
3. O parceiro de cama ou outro observador relata ronco habitual, interrupções de respiração ou ambos durante o sono do paciente.
4. O paciente foi diagnosticado com hipertensão, transtorno de humor, disfunção cognitiva, doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral, doença cardíaca congestiva, fibrilação atrial ou diabetes mellitus tipo 2.

B) Polissonografia (PSG) ou *Out of center sleep testing* (OCST) demonstram:

1. Cinco ou mais eventos respiratórios predominantemente obstrutivos (apneias obstrutivas e mistas, hipopneias ou despertares relacionados a esforço respiratório (RERAs) por hora de sono durante a PSG ou por hora de monitorização durante o OCST.

OU

C) PSG ou OCST demonstram:

1. 15 ou mais eventos respiratórios predominantemente obstrutivos (apneias, hipopneias ou RERAs) por hora de sono durante a PSG ou por hora de monitorização durante o OCST.

Gravidade da apneia do sono

A gravidade da apneia do sono é determinada pelo índice de apneias e hipopneias (IAH). O IAH é obtido através da divisão do total de apneias e hipopneias pelo número de horas dormidas livre de artefato.¹⁴⁷

Tabela 2: Classificação da gravidade da apneia do sono de acordo com Academia Americana do Sono.

CLASSIFICAÇÃO	ÍNDICE DE APNEIA-HIPOPNEIA (eventos/hora)
GRAVE	≥ 30
MODERADA	≥ 15 e < 30
LEVE	≥ 5 e < 15
NORMAL	< 5

Atualmente se utilizam critérios para diagnóstico que levam em consideração eventos respiratórios com despertares relacionados à resistência da via aérea superior – RERAs. Os RERAs são caracterizados por uma sequência de respirações, com esforço ventilatório tóraco-abdominal crescente que resulta em despertar, sem dessaturação de oxigênio. Por este critério, IAH + RERAs é obtido o índice de distúrbio respiratório (IDR). Pacientes com IDR maior que cinco eventos/hora são considerados com apneia do sono.¹⁴⁰

Questionários de triagem

Escala de sonolência de Epworth

A sonolência diurna excessiva é um sintoma comum relacionado com apneia do sono.¹⁴⁸ A escala de sonolência de Epworth é um questionário simples e autoaplicável, desenvolvido em 1991, avalia a probabilidade de o indivíduo adormecer em oito diferentes situações.¹⁴⁹ O escore alcança valor máximo de 24 pontos e considera pontuação acima de 10 como sonolência excessiva diurna.¹⁵⁰ O Epworth pode ser

aplicado para avaliar a melhora da sonolência antes e após a administração de algum tratamento.¹⁵¹

Uma versão ilustrada da escala de sonolência de Epworth foi desenvolvida no Reino Unido e validada com base na escala tradicional não ilustrada. Ambas dão origem a escores semelhantes, entretanto a ilustrada pode ser usada com pessoas não alfabetizadas e ajuda as alfabetizadas a interpretar melhor a escrita.¹⁵²

Pictorial Epworth Sleepiness Scale				
Name: _____ Date: ___/___/___ Hospital No _____ Date of Birth: ___/___/___				
In contrast to just feeling tired, how likely are you to doze off or fall asleep in the following situations? Even if you have not done some of these things recently, try to work out how they would affect you. Use the following scale to choose the most appropriate number for each situation.				
Situation <input checked="" type="checkbox"/> Please tick box	0 No chance of dozing	1 Slight chance	2 Moderate chance	3 Definitely would doze
Sitting and reading	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Watching TV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sitting inactive in a public place (e.g. Theatre or a meeting)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
As a passenger in a car for an hour without a break	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lying down to rest in the afternoon when circumstances permit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sitting and talking to someone	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sitting quietly after lunch without alcohol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
In a car, while stopped for a few minutes in traffic	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Figura 11: A versão ilustrada da escala de sonolência de Epworth. Cada cenário tem uma série de pictogramas que representam maior probabilidade de sonolência. Os participantes devem marcar a imagem que melhor representa seu nível de sonolência diurna.

Questionário STOP-Bang

O questionário STOP-Bang foi desenvolvido para triagem de risco diagnóstico de apneia obstrutiva do sono.¹⁵³ O questionário leva em consideração os seguintes sinais e sintomas: ronco (*Snoring*), cansaço (*Tiredness/sleepiness*), apneias observadas (*Observed apnea*), hipertensão arterial sistêmica (*blood Pressure*), índice de massa corporal $>35\text{kg/m}^2$ (*Body mass index*), idade >50 anos (*age*), circunferência de pescoço >40 centímetros (*neck circumference*) e sexo masculino (*gender*). O questionário STOP-Bang é composto por oito perguntas com respostas de sim ou não, sendo que “sim” tem escore igual a um e “não” tem escore igual a zero. A pontuação total varia de zero a oito. A pontuação maior ou igual a 3 associa-se a alta sensibilidade para detecção de apneia obstrutiva do sono, e a pontuação entre 5 e 8 associa-se a alta probabilidade de apneia obstrutiva do sono de moderada a grave.¹⁵⁴ Em estudo que avaliou e comparou as propriedades preditivas para apneia do sono de três questionários, o STOP-Bang exibiu melhor sensibilidade e especificidade para diagnosticar apneia do sono leve, moderada e grave.¹⁵⁵

Polissonografia de noite inteira em laboratório

O padrão ouro para o diagnóstico e avaliação de distúrbios do sono, e principalmente, de apneia do sono é a polissonografia laboratorial.¹⁵⁶ O exame exige que o paciente passe a noite em laboratório do sono.¹²⁸ A padronização do exame contempla sua realização com o local em condições adequadas de luz, temperatura e grau mínimo de ruído. Deve haver um profissional capacitado, de preferência técnico em polissonografia, acompanhando o exame, a fim de garantir a qualidade do registro e possibilitar intervenções durante o exame, quando necessário. Os registros do exame são revisados por um médico capacitado em Medicina do Sono. Nesse exame, é possível

avaliar o padrão de sono e vigília por meio de sensores. São registrados simultânea e continuamente em tempo real eletroencefalograma, eletro-oculograma, eletromiograma, eletrocardiograma, fluxo aéreo, ronco, movimentos torácicos e abdominais, saturação de oxigênio e posição do corpo.¹⁵⁷ O registro polissonográfico permite reconhecer apneias e hipopneias, roncar no sono e despertares esforço-respiratório relacionados (*Respiratory effort-related arousal*, RERAs).

Poligrafia respiratória portátil

Alternativamente, a poligrafia respiratória portátil, realizada fora do laboratório do sono (*out-of-center*), é aceita pela American Academy of Sleep Medicine¹⁵⁸ como método diagnóstico em pacientes com suspeita de apneia do sono. Foi validada para diversos aparelhos.¹⁵⁹⁻¹⁶⁴ Os diferentes tipos de monitores se diferenciam pelo número de variáveis registradas, que podem incluir saturação de oxigênio, movimentos ventilatórios, fluxo aéreo, roncos, frequência cardíaca e posição do paciente. Quando comparados à polissonografia convencional, os monitores apresentam, em metanálise, sensibilidade de 85 a 92% e especificidade de 85 a 95%.¹⁶⁵

Um dos aparelhos mais utilizados na literatura é o Embletta.¹⁶³ O grupo de pesquisa do sono do Hospital de Clínicas de Porto Alegre também utiliza o Embletta, mas estabeleceu, em 2009, o desempenho diagnóstico do aparelho SomnoCheck (Weinmann GmbH, Hamburgo, Alemanha) que ainda não era validado.¹⁶⁶ Nesse estudo, foi demonstrada acurácia diagnóstica para apneia obstrutiva do sono pelo monitor portátil similar à polissonografia padrão. Para detectar $IAH > 5$ foi observado sensibilidade de 96,15; para $IAH \geq 10$ de 90,7; para $IAH \geq 15$ de 81,3 e para $IAH \geq 10$ de 80,0 em pacientes submetidos que realizaram simultaneamente polissonografia convencional e portátil em

laboratório do sono. Observou-se, também, coeficiente *kappa* entre os exames no laboratório e no domicílio foi de 0,87 para os diferentes níveis de gravidade.

Epidemiologia

No ano de 1993 foi publicado no *The New England Journal of Medicine* o que pode ser considerado o primeiro e mais citado estudo epidemiológico na área da apneia do sono.¹⁶⁷ Por ser um marco histórico, ainda nos dias atuais é referida a citação que virou jargão nas introduções de artigos sobre apneia do sono: “A apneia do sono afeta 2-4% da população”. Neste trabalho, foi exigido a presença de sonolência excessiva diurna para definir a doença. Levando em consideração IAH > 5/h, sem necessidade de sonolência associada, os mesmos autores observaram prevalência de transtornos respiratórios do sono em 9% das mulheres e em 24% dos homens entre 30 e 60 anos. Em 2013, esta mesma coorte, agora com idade entre 30 e 70 anos mostrou aumento da prevalência de IAH > 5/h para 17% em mulheres e para 34% em homens.¹⁶⁸ Contudo, a prevalência de apneia do sono pode variar de acordo com o método diagnóstico, população estudada e o ponto de corte no IAH para definição de apneia do sono.¹⁶⁹⁻¹⁷³

O estudo epidemiológico mais adequado para avaliar prevalência de apneia do sono na população geral foi realizado em São Paulo, Brasil e publicado em 2010.⁷ O estudo incluiu uma amostra representativa da população de São Paulo, com 1.042 pessoas (40,1% com peso normal, 38,4% com sobrepeso e 21,5% com obesidade), com média de 42 anos de idade, que foram recrutadas em suas residências para realizar polissonografia convencional no laboratório do sono. Os resultados apontaram apneia do sono em 32,8% dos pacientes. Entre os idosos acima de 70 anos, apneia do sono foi prevalente em 95% dos casos. Estes resultados reforçam a antiga afirmação de que apneia do sono está entre os maiores problemas de saúde pública.¹⁷⁴

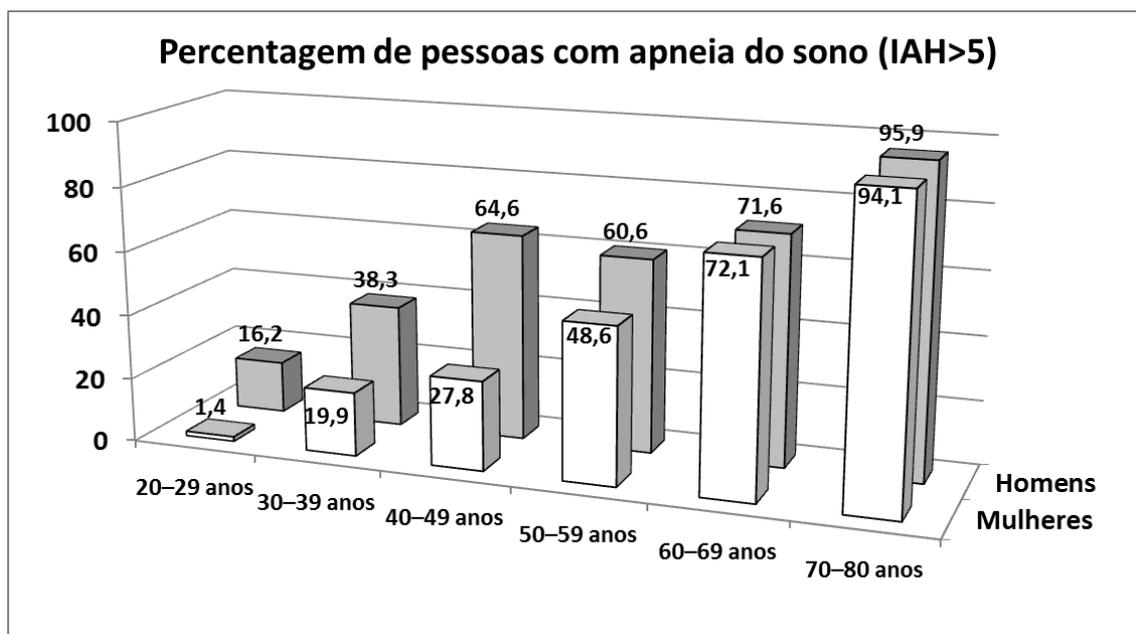


Figura 12: Prevalência de apneia do sono em homens e mulheres. Adaptado da referência ⁷.

Em estudo de revisão sistemática, publicado em 2017, que incluiu 24 trabalhos, totalizando 3807 pacientes foi avaliada a prevalência de apneia do sono na população geral e em subgrupos. Foi demonstrado que, apneia do sono, definida como IAH > 5 eventos/h, atinge entre 9 e 38% da população geral. Com o avanço da idade, a prevalência atinge até 90% dos homens e 78% das mulheres. O estudo apontou também que sexo masculino, envelhecimento e aumento do índice de massa corporal são fatores críticos para aumento da prevalência de apneia do sono na população.¹⁷⁵

Apesar das significativas evidências científicas apontando para apneia do sono como epidemia e como um importante fator de risco cardiovascular, apneia do sono ainda está subdiagnosticada dentro da especialidades da cardiologia.¹⁴³ Para avaliar o potencial sub-diagnóstico de apneia do sono nas subespecialidades da cardiologia, 500 pacientes de cinco subespecialidades (hipertensão, doença coronária, arritmia, insuficiência

cardíaca, doença cardíaca valvular) foram estudados. Foi avaliado o risco para apneia do sono através do Questionário de Berlim, o diagnóstico prévio e o tratamento para apneia do sono. Em um subconjunto dos pacientes selecionados aleatoriamente, foi realizado poligrafia respiratória portátil a fim de avaliar objetivamente a presença de apneia do sono (definida por IAH \geq 15 eventos/h de sono). Foi visto que 51,6% apresentaram alto risco de apneia do sono através do questionário, mas, apenas 3,1% destes pacientes tiveram diagnóstico prévio de apneia. Dos diagnosticados, apenas seis pacientes estavam recebendo tratamento específico. Dos pacientes que participaram da avaliação objetiva do sono, 66% da amostra total apresentou apneia do sono, variando dentro das subespecialidades de 50% (grupo de hipertensão) para 80% (grupo insuficiência cardíaca).¹⁴³

Consequências cardiovasculares

Está bem documentado na literatura a evidência de que apneia do sono pode levar a consequências metabólicas^{176,177}, neurocognitivas¹⁷⁸⁻¹⁸⁰, comportamentais¹⁸¹⁻¹⁸³ e ocupacionais.^{184,185} Dentre essas, todavia, as mais temidas são as cardiovasculares, por seu potencial papel na mortalidade.⁸

Desde o final da década de 60, a relação entre distúrbios do sono e alterações no sistema respiratório e cardiovascular é encontrada na literatura.⁹ Entre os mecanismos de dano cardiovascular associados à apneia do sono, destacam-se a ativação do sistema nervoso simpático, aumento da frequência cardíaca, sobrecarga miocárdica dificultando sua contratilidade, declínio da atividade parassimpática, estresse oxidativo, inflamação sistêmica, ativação plaquetária, prejuízo da função endotelial vascular e aumento da pressão arterial.¹⁰

Evidências da associação entre apneia do sono e hipertensão arterial sistêmica (HAS) acumularam-se durante décadas até a inclusão da apneia do sono como causa de HAS no JNC-7 (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure).¹¹ Nesse documento, apneia do sono foi responsabilizada como a primeira e principal causa identificável e tratável de HAS.¹⁸⁶ A literatura têm demonstrado que, entre a população hipertensa, a prevalência de apneia do sono gira em torno de 50% dos pacientes.¹⁸⁷⁻¹⁸⁹

Uma das pedras fundamentais para a investigação da associação entre apneia do sono e HAS foi em 1997 com os dados publicados do *Wisconsin Sleep Cohort Study*.¹⁹⁰ Este estudo incluiu 1.060 trabalhadores entre 30 e 60 anos que realizaram polissonografia e medida de pressão arterial na noite do exame do sono. Foi demonstrada relação dose resposta entre o distúrbio do sono e pressão arterial independente dos fatores de confusão conhecidos como sexo, idade e índice de massa corporal. Os resultados de regressão linear indicaram aumento de 0,24 e 0,12 mm Hg na pressão arterial sistólica e diastólica, respectivamente, para cada evento de apneia ou hipopneia adicional por hora de sono. Em modelo de regressão logística indicou que cada unidade de acréscimo no IAH aumenta em aproximadamente 4% o risco de HAS.

No ano de 2000, o *The New England Journal of Medicine* publicou um estudo com dados derivados da coorte de *Wisconsin*. Foram incluídos 709 pacientes submetidos à polissonografia que foram acompanhados por pelo menos quatro anos. O interessante desse estudo foi demonstrar risco de hipertensão arterial incidente 42% maior, comparado ao grupo com IAH zero, mesmo dentro da faixa de IAH considerada de normal para a doença (0,1 a 4,9 eventos/hora). Em pessoas com IAH>15 o risco de desenvolver hipertensão arterial quase triplica.¹⁹¹

No mesmo ano, foi publicado o maior estudo transversal sobre apneia do sono e hipertensão. O *Sleep Heart Health Study* acompanhou 6132 pessoas e foi capaz de observar risco de hipertensão arterial de 1,25 para indivíduos na faixa de IAH entre 1,5 e 4,9 eventos/hora. O risco associado aumenta conforme a gravidade da apneia do sono, chegando a *odds ratio* de 2,27 para os indivíduos com IAH ≥ 30 eventos/hora.¹⁹²

Outro dado importante é a associação entre apneia do sono e hipertensão resistente.¹⁹³⁻¹⁹⁵ Nosso grupo demonstrou prevalência de apneia do sono em até 88% dos sujeitos estudados com hipertensão resistente.^{196,197}

Além da hipertensão arterial sistêmica e resistente, pacientes com apneia do sono apresentam risco elevado para diversas cardiopatias^{12,13,198} como arritmia cardíaca^{14,199}, infarto^{200,201}, acidente vascular cerebral²⁰², morte súbita¹⁶ e mortalidade por todas as causas.^{17,203}

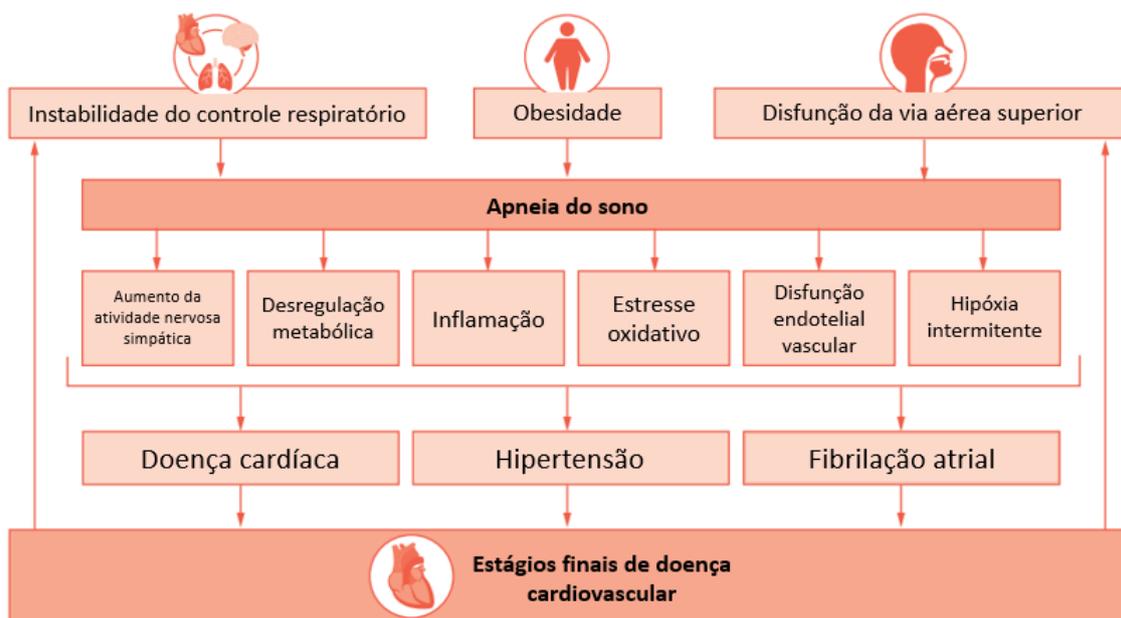


Figura 13: Potenciais Fatores de risco etiológicos para a apneia do sono e consequências. Adaptado da referência

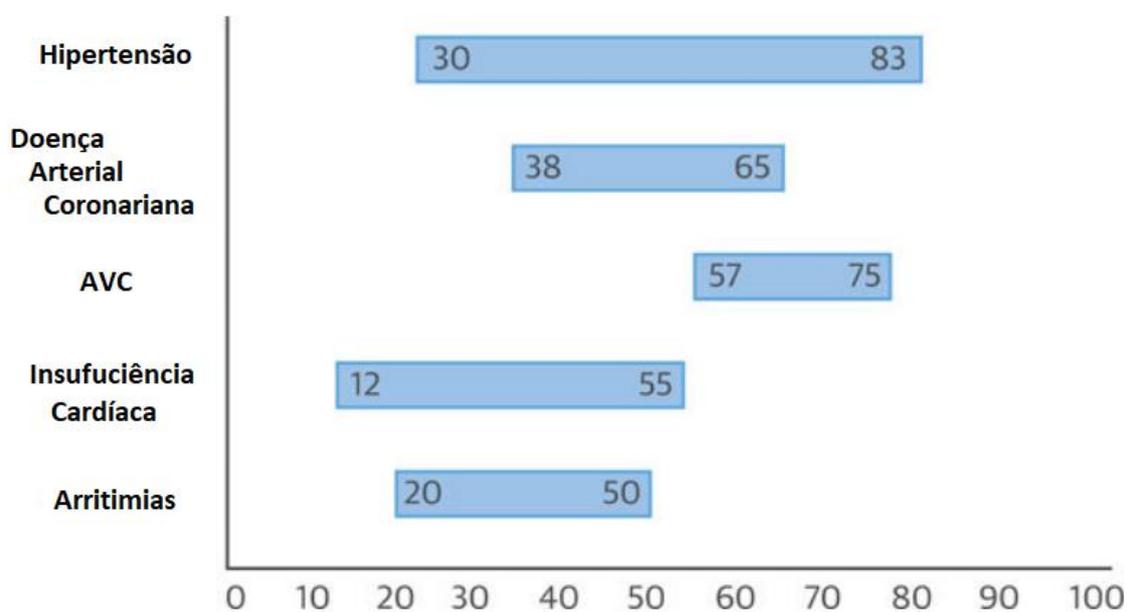


Figura 14: Prevalência (%) de apneia do sono em doenças cardiovasculares. Adaptado da referência ²⁰⁴.

Mortalidade

Órgãos com grande gasto energético, como cérebro, coração e músculos, consomem adenosina trifosfato (ATP) numa razão maior do que a produção, necessitando, assim, de períodos de menor gasto energético²⁰⁵ para repor estoques de glicogênio²⁰⁶ e ATP.²⁰⁷ Isso ocorre durante o período de sono. Para o coração, o sono é a principal oportunidade de restauração. O aumento do tona parassimpático reduz a frequência cardíaca e a pressão arterial. Os distúrbios do sono, entretanto, interferem com o repouso do sistema nervoso e dos músculos, principalmente o músculo cardíaco, trazendo consequências já vistas. Além dos aspectos de morbimortalidade, ressalte-se o impacto dos distúrbios do sono na qualidade de vida. Aspectos como a cognição, a sensação de bem-estar e o moral são afetados.

Revisão de 15 estudos de longo prazo²⁰⁸ que usaram perguntas simples, como, por exemplo: “Quantas horas você dorme por noite?”, “Você sofre de insônia?” em amostras

de milhões de pessoas de diversos países, como Japão²⁰⁹, Estados Unidos²¹⁰ e Suécia²¹¹, demonstrou que o número reduzido ou aumentado de horas de sono associa-se com aumento do risco de mortalidade.

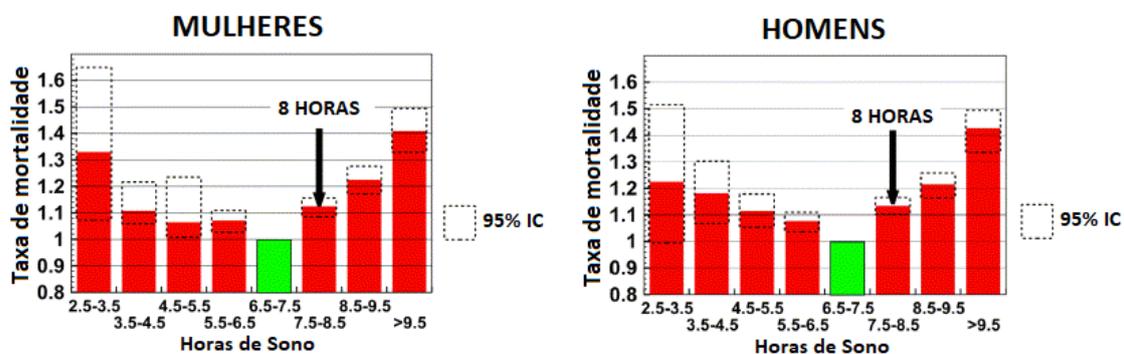


Figura 15: Menor taxa de mortalidade para o grupo que dorme em média 7 horas em mulheres e homens.

Adaptado da referência ²⁰⁹.

Em revisão da literatura no *PubMed*, buscando-se pelos termos “*sleep apnea*” e “*mortality*” no título, são encontradas 74 referências publicadas entre 1985 e agosto de 2017. A maioria desses estudos demonstra associação entre gravidade da apneia do sono e morte por todas as causas.

Um estudo clássico publicado em 2008, com dados do *Wisconsin Sleep Cohort* que avaliou mortalidade em mais de 1.500 sujeitos acompanhados por até 18 anos.¹⁷ Nos resultados foi demonstrado que apneia do sono está associada à maior risco de mortalidade, independente de sexo, idade e índice de massa corporal. Os dados apontaram também para o efeito dose-resposta da associação entre gravidade da apneia do sono e incidência de mortalidade, chegando ao risco quase 4 vezes maior por mortalidade por todas as causas (*hazard ratio*[HR] 3,8; [95% intervalo de confiança{95% IC} 1,6 – 9,0]) e mais de 5 vezes maior de mortalidade por causa cardiovascular (HR 5,2; 95% IC 1,4 – 19,2]) em sujeitos com IAH ≥ 30 eventos/hora não tratados.

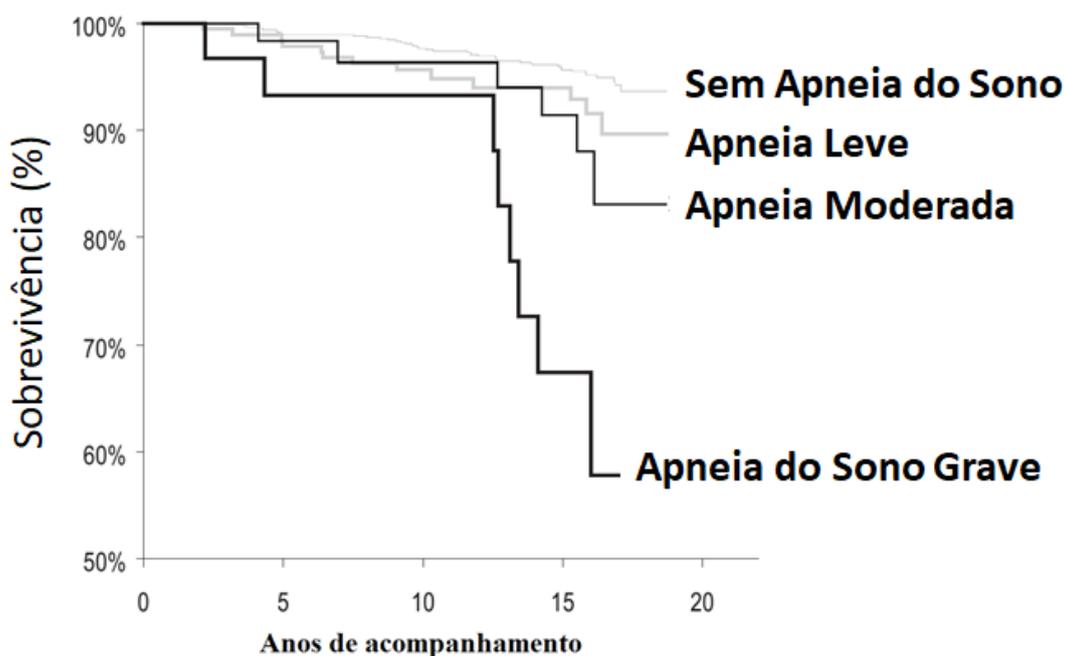


Figura 16: Sobrevivência de indivíduos com e sem apneia do sono em 18 anos de acompanhamento. Adaptado da referência ¹⁷.

Mais recentemente, em 2014, foram publicados dados do *Busselton Health Study Cohort*.²¹² Este estudo seguiu por 20 anos, 400 sujeitos na Austrália com objetivo de verificar se apneia do sono aumenta de forma independente o risco de morte por todas as causas, doença cardiovascular, doença coronária e cardíaca, acidente vascular cerebral ou câncer. Nos resultados foi demonstrado que apneia do sono de moderada-a-grave se associou independentemente com mortalidade por todas as causas e por câncer, incidência de câncer e acidente vascular cerebral. Paradoxalmente, apneia do sono não se mostrou significativamente associada com incidência de doença cardiovascular e coronariana.

Tabela 3: Associação entre apneia do sono e mortalidade, eventos cardiovasculares, acidente vascular cerebral e doença coronariana.

Gravidade	Mortalidade por todas as causas (n= 77 mortes)		Eventos cardiovasculares (n= 103)		AVC (n= 31)		Doença coronariana (n= 59)	
	Não ajustado HR (95% IC)	Ajustado HR (95% IC)	Não ajustado HR (95% IC)	Ajustado HR (95% IC)	Não ajustado HR (95% IC)	Ajustado HR (95% IC)	Não ajustado HR (95% IC)	Ajustado HR (95% IC)
Sem apneia do sono	1.00 (REF)	1.00 (REF)	1.00 (REF)	1.00 (REF)	1.00 (REF)	1.00 (REF)	1.00 (REF)	1.00 (REF)
Leve	0.88 (0.48, 1.6)	0.51 (0.27, 0.99)	1.1 (0.69, 1.9)	1.0 (0.60, 1.7)	1.4 (0.58, 3.3)	1.0 (0.39, 2.7)	1.2 (0.66, 2.2)	0.99 (0.52, 1.9)
Moderada-Grave	4.0 (2.0, 7.9)	4.2 (1.9, 9.2)	2.1 (0.90, 4.8)	1.9 (0.75, 4.6)	6.0 (2.2, 16.1)	3.7 (1.2, 11.8)	0.99 (0.24, 4.1)	1.1 (0.24, 4.6)

n = 393 em análises não ajustadas de associação entre apneia do sono e mortalidade; n = 385 em totalmente ajustado. †Ajustado pela idade, gênero, índice de massa corporal (normal, sobrepeso, obesidade), status de tabagismo (nunca, ex, atual), colesterol total, colesterol de lipoproteínas de alta densidade, pressão arterial média, diabetes (sim / não), angina diagnosticada por médico (sim / não), e nos modelos de mortalidade, acidente vascular cerebral (AVC) e doença coronariana, história de doença cardiovascular (via registro sim / não). Em adição, os modelos de doença cardiovasculares e coronarianas excluíram pessoas com histórico vinculado dessas condições na linha de base. Os modelos de eventos cardiovasculares e de AVC também controlaram para diâmetro sagital (isto é, altura da barriga enquanto deitado). AVC, acidente vascular cerebral; REF, categoria de referência. Adaptado da referência ²¹².

Outro estudo de coorte publicado em 2014, com dados de 10.149 sujeitos que realizaram polissonografia entre os anos de 1994 e 2010.²¹³ Ao longo de um acompanhamento médio de 68 meses, 11,5% vivenciaram desfechos como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca congestiva, revascularização ou morte por qualquer causa. O IAH foi significativamente associado à sobrevivência livre de eventos na análise univariada quando tratado como variável contínua ou categorizado pela gravidade da apneia do sono.

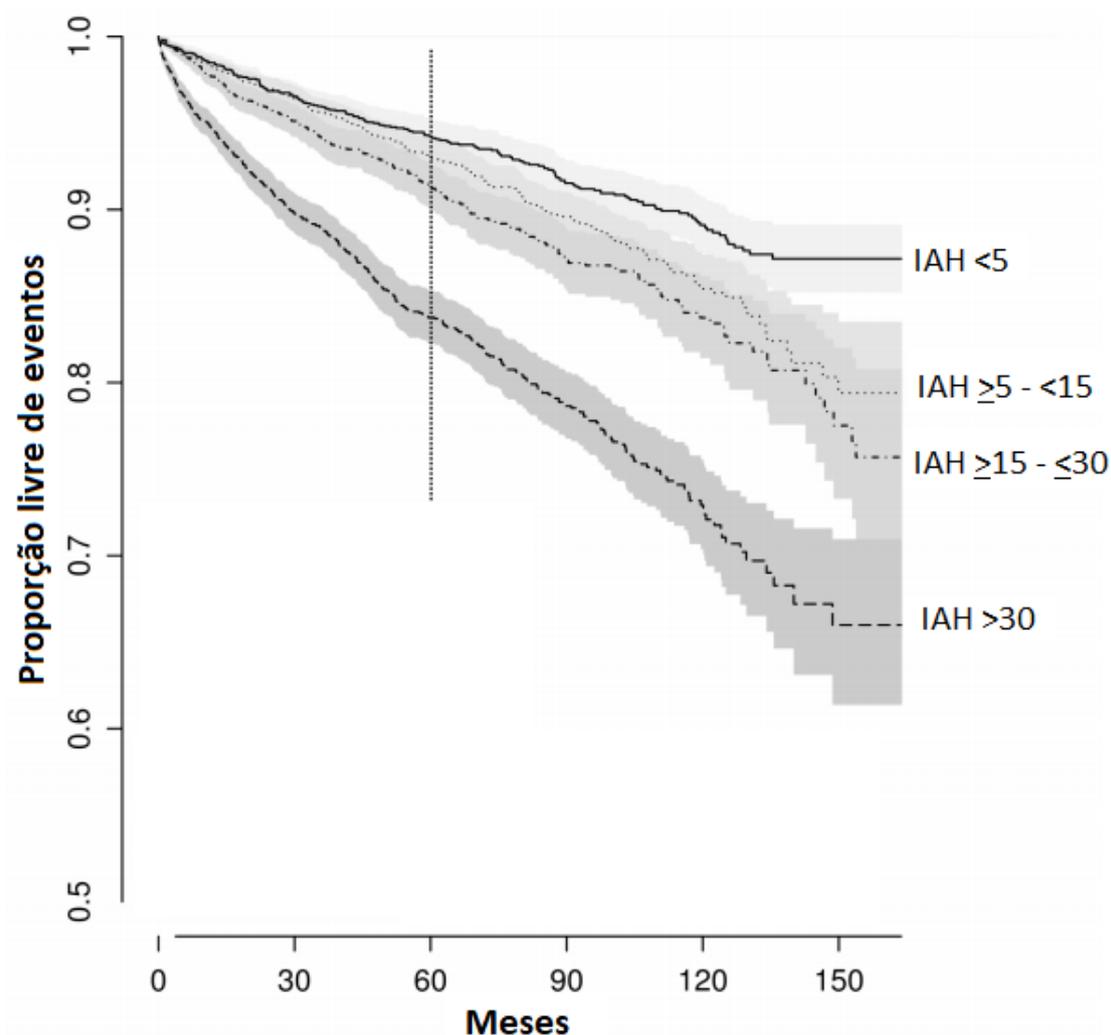


Figura 17: Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier não ajustadas por gravidade da apneia obstrutiva do sono, conforme expresso pelo índice de apneia-hipopneia. Adaptado da referência ²¹³.

Depois de controlar para os fatores de risco cardiovasculares tradicionais, a magnitude de associação foi atenuada. Nenhuma diferença significativa foi encontrada em todos os grupos de gravidade de apneia do sono.

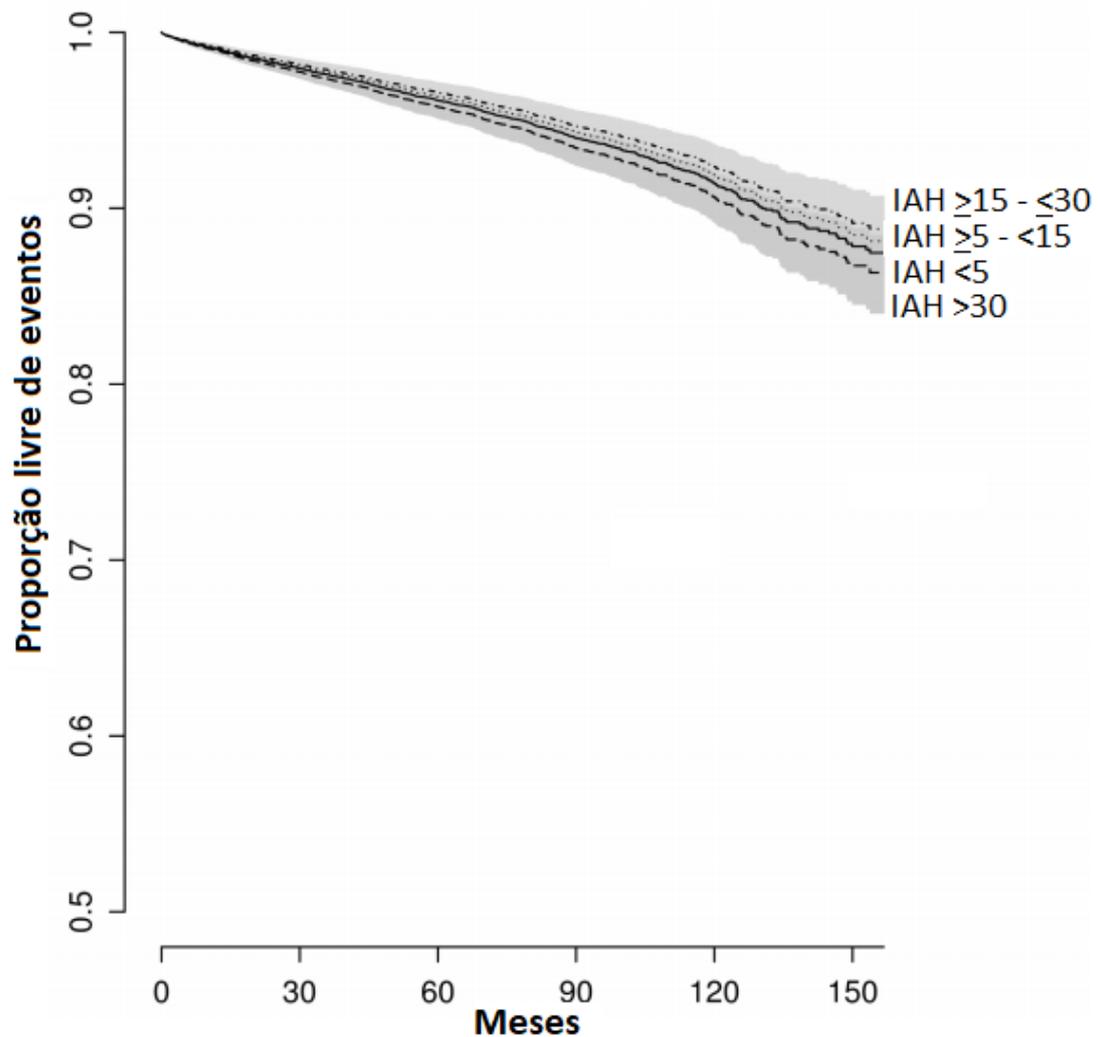


Figura 18: Sobrevivência prevista pela gravidade da apneia obstrutiva do sono, ajustada para os fatores de risco cardiovascular tradicionais (IMC = 29, idade = 50, sexo = homem, nunca ter fumado, sem hipertensão prévia, diabetes, infarto, acidente vascular cerebral ou insuficiência cardíaca). Adaptado da referência ²¹³.

O que chama atenção nos resultados deste estudo é o fato de que no modelo totalmente ajustado, apesar da associação não significativa com o IAH, outros marcadores de gravidade da apneia do sono foram preditores independentes significativos: tempo com

saturação de oxigênio abaixo de 90% (9 minutos versus 0; HR = 1,50, IC 95%: 1,25-1,79), tempo de sono (4,9 versus 6,4 horas; HR = 1,20, IC 95%: 1,12-1,27), despertares (35 contra 18 por hora; HR = 1,06, IC 95%: 1,02-1,10), frequência cardíaca (70 contra 56 batimentos por minuto; HR = 1,28, IC 95%: 1,19-1,37) e sonolência diurna (HR = 1,13, IC 95%: 1,01-1,28). O transtorno de movimento no sono que causa despertares repetidos, mas não hipóxia intermitente, associa-se a risco cardiovascular. O índice de movimentos periódicos de membros foi de 13 por hora no grupo que sofreu eventos cardiovasculares versus 0 por hora nos controles (HR = 1,05, IC 95% 1,03-1,07).

Tratamento

A apneia do sono resulta de numerosos processos anatômicos e fisiopatológicos o que torna difícil se estabelecer fórmula terapêutica única que contemple todos os casos. As opções mais simples para tratamento da apneia do sono incluem abstinência de álcool e sedativos, higiene do sono, desobstrução nasal e terapia posicional.²⁹ Além disso, recomendações gerais de mudanças no estilo de vida com intuito de atingir peso adequado, hábitos alimentares saudáveis e rotina de atividade física, sempre são passos a serem seguidos.^{30,214}

Pressão aérea positiva contínua – “Continuous positive airway pressure” (CPAP)

Aparelhos de pressão positiva contínua na via aérea foram introduzidos em 1981²¹⁵ e, até hoje, são a opção de tratamento mais eficaz e de menor risco para a apneia do sono.^{216,217} O aparelho é composto por uma turbina de pequenas dimensões que gera pressão aérea contínua. Máscaras são aplicadas sobre o nariz apenas ou sobre o nariz e boca, dependendo do modelo, garantindo que a pressão do ar inspirado permaneça

positiva e impeça o colapso da faringe por oclusão da via aérea superior. A pressão é ajustada individualmente, de acordo com resultado de polissonografia para titulação do aparelho. Este método de tratamento é capaz de eliminar qualquer tipo de evento respiratório como apneias e hipopneias, ronco e dessaturação da hemoglobina, durante todas as fases do sono e em qualquer posição corporal.^{25,26,218} Além disso, o uso do CPAP melhora a qualidade do sono, a qualidade de vida e reduz acidentes de trânsito.^{185,219-222}

A eficiência, porém, depende da adesão do paciente ao tratamento. O equipamento deve ser usado todas as noites, durante a noite toda. A adesão à terapia com CPAP, como a qualquer tratamento crônico, é um desafio. Vários fatores são causas prováveis de má adesão, englobando tanto aspectos psicológicos/psiquiátricos quanto associação com insônia e baixa adesão inicial de CPAP.²²³⁻²²⁵ A má adesão, definida como uso de CPAP por menos de uma hora por noite, reduz a taxa de sobrevivência em cinco anos em relação aos casos que usam mais de 6 horas por noite.²²⁶ Em estudo de 2013 descrito por Wallace e cols.²²³, apenas 41% dos pacientes usaram o CPAP ≥ 4 h/dia. Assim, apesar do CPAP ser o tratamento mais eficaz de apneia obstrutiva do sono, não é totalmente eficiente. A adesão ao tratamento, tanto em número de horas de uso por dia, como em número de dias por semana, é, aproximadamente, a metade do esperado.

Outra dificuldade encontrada, com relação ao uso do CPAP, é o custo do aparelho. Apesar do aparelho durar mais de 10 anos, representando um custo de menos de 20 reais por mês, muitos pacientes com diagnóstico de apneia do sono e indicação de uso de CPAP não adquirem o aparelho devido ao valor do investimento inicial, o qual gira em torno de dois mil reais. Em Israel, com incentivo governamental, reduzindo o custo do aparelho para 55 dólares, a adesão aumentou 3,4 vezes.²²⁷

Quanto aos desfechos cardiovasculares, as evidências de revisões sistemáticas e metanálises indicam que o CPAP é capaz de atingir reduções significativas de pressão

arterial sistólica de até 6 a 7mm Hg em hipertensos resistentes.²²⁸⁻²³⁰ Estudos observacionais de coorte mostraram que utilização de CPAP é associado a menores taxas de desfechos cardiovasculares e morte.^{216,231,232}

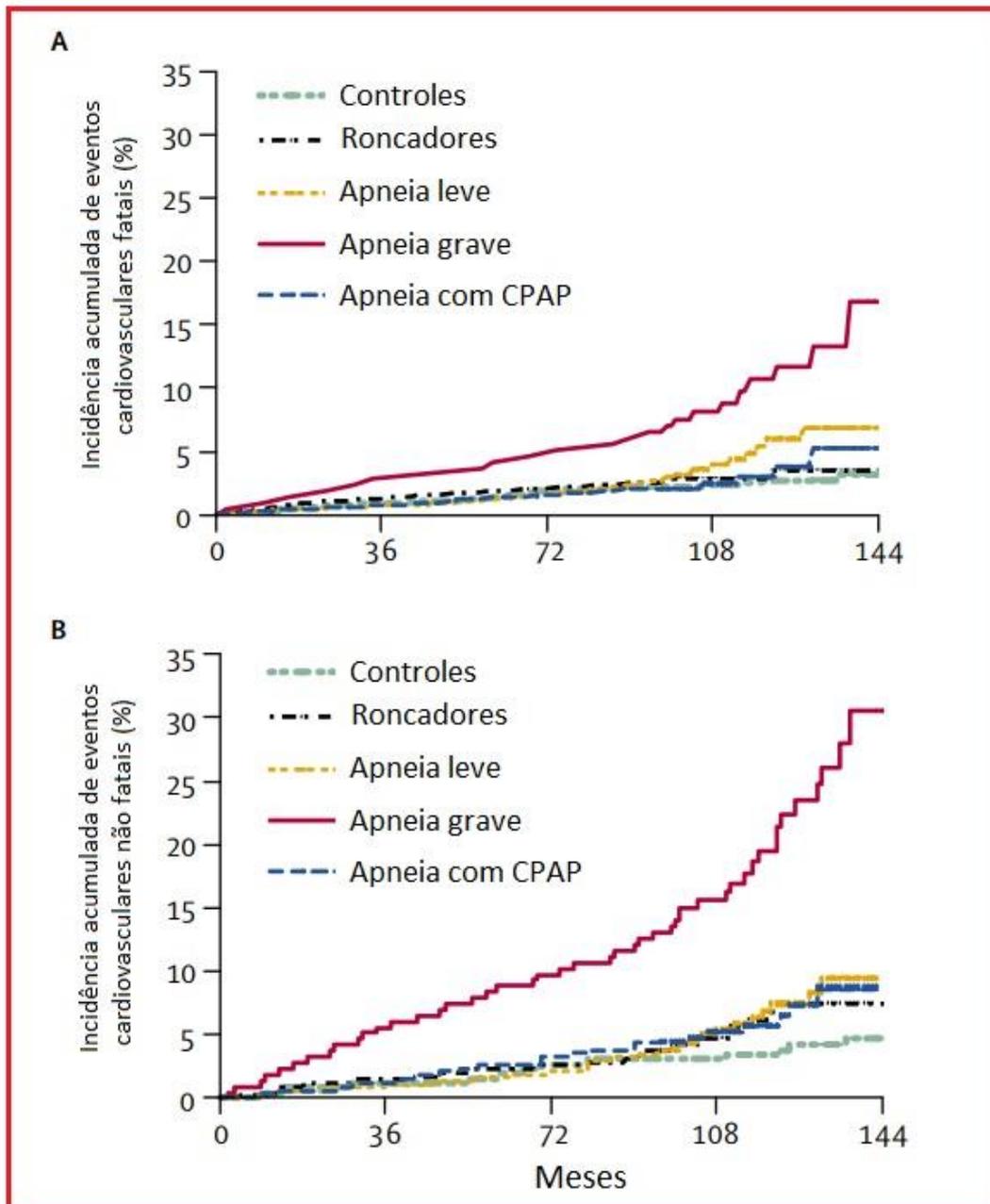


Figura 19: Percentual acumulado de indivíduos com novos eventos fatais (A) e eventos cardiovasculares não-fatais (B) em cada um dos cinco grupos estudados. Adaptado da referência ²¹⁶.

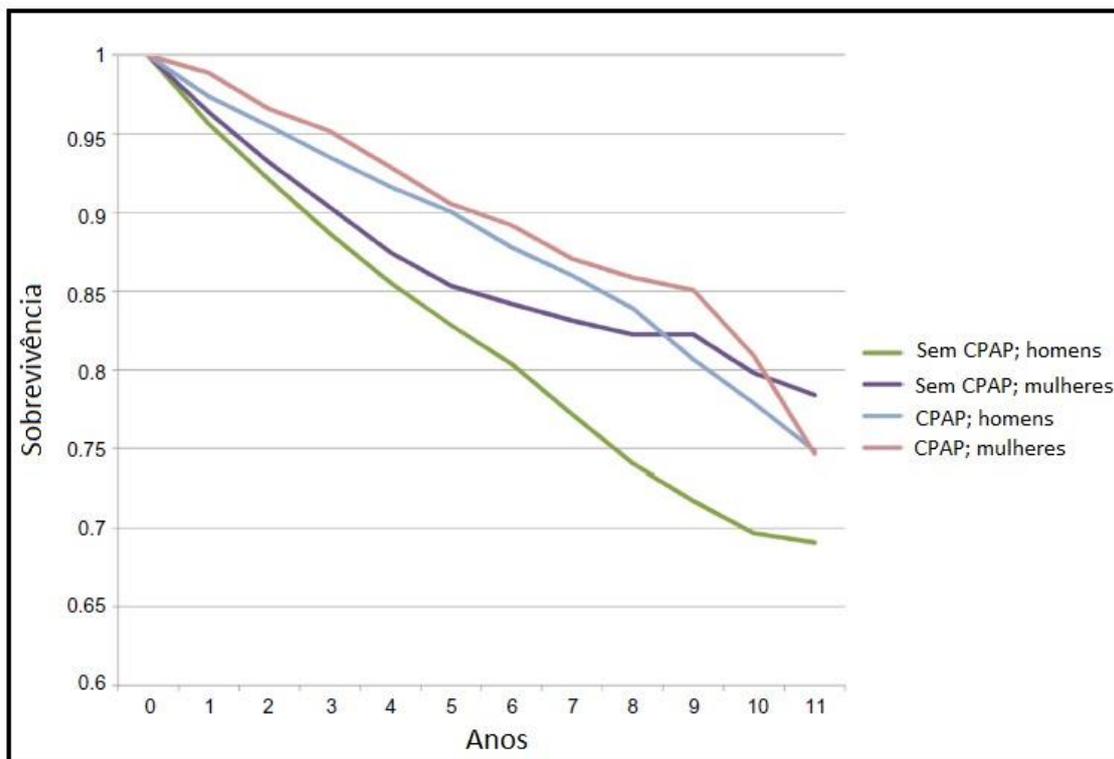


Figura 20: Sobrevivência, por grupos de tratamento com CPAP em homens e mulheres acima de 60 anos.

Adaptado da referência ²³².

Aparelho intraoral

A utilização dos aparelhos intraorais para tratamento da apneia obstrutiva do sono é reconhecida pela *American Academy of Sleep Medicine* desde 1995.²³³ Este tipo de tratamento é uma alternativa indicada aos pacientes roncadores, com apneia do sono leve, moderada ou para aqueles que não toleraram o uso do CPAP, com redução, em média, de 61% do IAH. É de fácil fabricação, não invasivo, de ação reversível, baixo custo e bem tolerado pelos pacientes.^{27,28} Estes aparelhos são presos aos dentes para avançar a mandíbula. Usados durante o sono, geram estabilização e enrijecimento da faringe durante o uso, uma vez que deslocam a mandíbula e, conseqüentemente, a língua, em sentido ventral, evitando o colapso dos tecidos moles da orofaringe.²³⁴⁻²³⁶

Anandam et al.²³⁷ compararam pacientes com apneia do sono usando aparelho de avanço mandibular e pacientes com apneia do sono sem nenhum tratamento, e avaliaram o surgimento de eventos cardiovasculares. No grupo tratado foi observado 0.6 eventos por 100 pessoas-ano enquanto que no grupo não tratado observou-se 2.1 eventos por 100 pessoas-ano. Quando ajustaram num modelo multivariado, pacientes com apneia do sono que não foram tratados tiveram 4.7 vezes o risco de evento cardiovascular comparado com pacientes tratados com aparelho de avanço mandibular.

Além dos benefícios no sono e, possivelmente, cardiovasculares, adesão ao aparelho intraoral é maior do que a adesão ao CPAP.²³⁸ Phillips et al., ao comparar a adesão ao tratamento com aparelho intraoral e com CPAP, encontraram que o aparelho intraoral foi utilizado durante $6,5 \pm 1,3$ horas/noite e o CPAP $5,2 \pm 2$; $p < 0,0001$.

Emagrecimento e mudança de estilo de vida

A obesidade é um dos principais fatores de risco para apneia do sono.²³⁹ Nos indivíduos com obesidade o tamanho da via aérea está diminuída, predispondo a colapsabilidade. O aumento da circunferência cervical, por acúmulo de gordura, é melhor preditor para apneia do sono do que IMC.^{240,241}

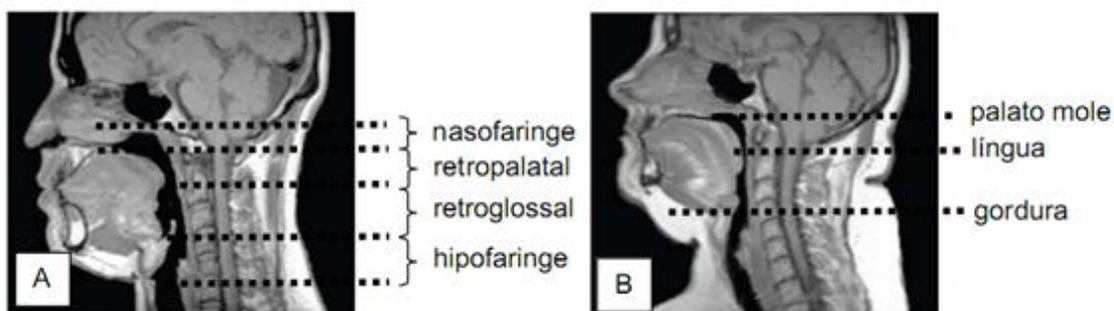


Figura 21: Imagem sagital de crânio e face obtida por ressonância magnética. A: Indivíduo normal. B: Indivíduo com apneia do sono grave. Observa-se que o indivíduo com apneia apresenta acúmulo de gordura na região submentoniana, na língua e na nuca. O aumento do palato mole e da língua tornam a via aérea estreitada na orofaringe. Adaptada da referência ²⁴².

Além da obesidade, o volume e a deposição de gordura na língua, são fatores de risco mais importantes para apneia do sono. Foi demonstrado que a quantidade de gordura na língua em sujeitos obesos com apneia é maior do que em obesos sem apneia obstrutiva do sono. Além disso, tamanho e quantidade de gordura na língua correlacionaram-se significativamente com IAH.²⁴³ Uma possível explicação para estes achados é que este aumento na deposição de gordura não só aumenta o tamanho da língua, mas também diminui a força da língua e impede que a língua funcione corretamente como músculo dilatador da via aérea superior.

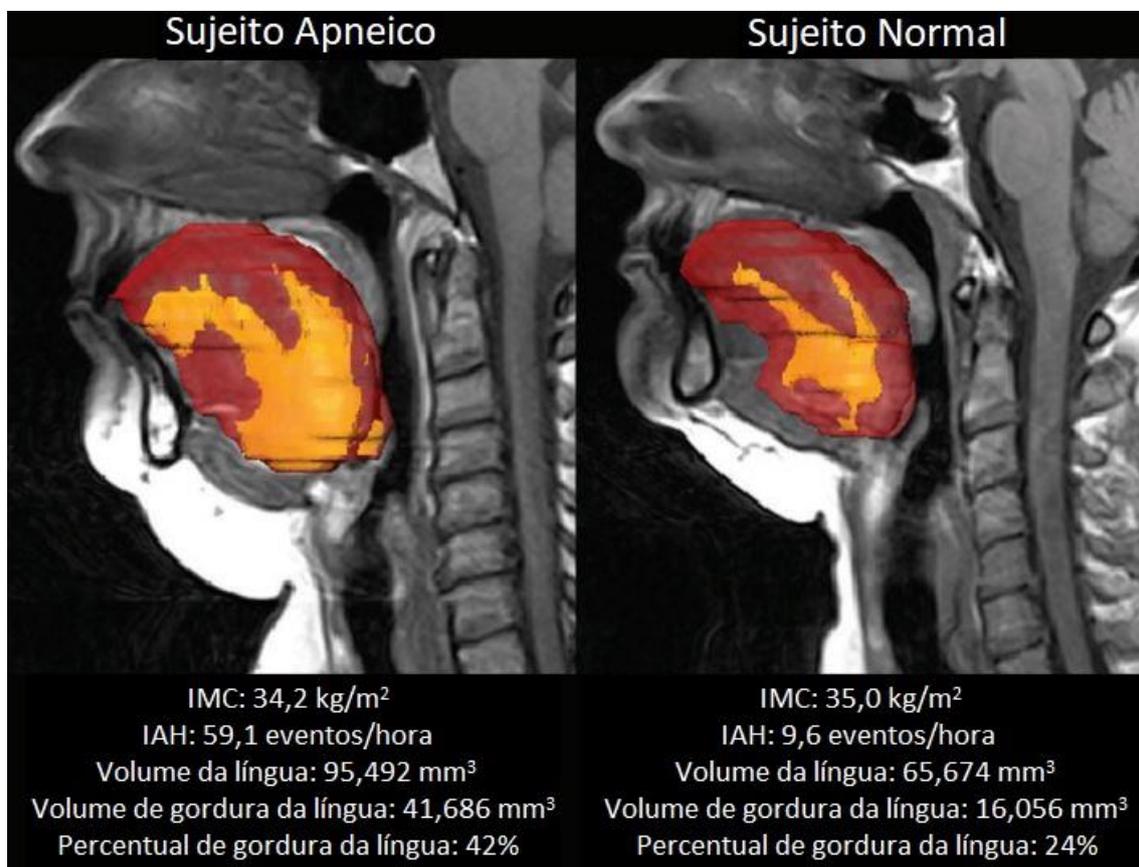


Figura 22: Reconstruções volumétricas tridimensionais representativas da língua (em vermelho) e da gordura dentro da língua (em amarelo) de imagens de ressonância magnética em paciente do sexo feminino pós-menopausa com apneia obstrutiva do sono (esquerda) pareada por índice de massa corporal, idade e etnia com controle do sexo feminino pós-menopausa. A língua apneica é maior e há maior deposição de gordura. Adaptado da referência ²⁴³.

Na literatura, a redução do peso mostra-se capaz de reduzir ou até mesmo eliminar as apneias.^{244,245} Em estudos longitudinais, porém, a eficiência da perda de peso para o controle a longo prazo da apneia do sono é mínima.²⁴⁶ Usualmente, os obesos já tentaram diversas dietas, sem sucesso. Atemorizados com o diagnóstico de apneia do sono e motivados pelo início do tratamento, chegam a obter redução do peso. É comum, porém, que, em alguns meses, recuperem os quilos perdidos e até adquiram um peso maior.

Em metanálise, foi demonstrada redução significativa do IAH com intervenções no estilo de vida na apneia do sono. Essa metanálise incluiu sete ensaios clínicos randomizados envolvendo 519 participantes e apresentou redução de -6.04 eventos/h [95% intervalo de confiança: -11.18, -0.90], associada à redução de peso através de modificação no estilo de vida.²⁴⁷

Entre sujeitos com obesidade mórbida, apneia do sono é praticamente universal.^{29,248,249} Nestes casos, considera-se como recurso terapêutico a cirurgia bariátrica para resolver simultaneamente o excesso de peso, a diabete, as complicações articulares e a apneia do sono.^{250,251} Apesar dos claros benefícios à saúde da cirurgia bariátrica, em um estudo longitudinal que analisou dados de 29.820 divididos em 2 grupos (que realizaram cirurgia bariátrica e os que não realizaram), pareados por diagnósticos clínicos, foi demonstrado que a cirurgia bariátrica não reduz os custos com cuidados de saúde em geral a longo prazo.²⁵² Quando comparados, os grupos no seguimento de até seis anos, os custos totais foram maiores no grupo de cirurgia bariátrica durante o segundo e terceiro anos após a cirurgia, mas foram semelhantes nos últimos anos. Isso se deu por diluição do custo da cirurgia no grupo bariátrico pela redução de número de consultas e internações. Considerando-se as cirurgias de maior custo, pode levar 20 anos para recuperar o investimento. Como a maioria dos pacientes são mulheres jovens, serão

necessários estudos de mais longo prazo para se conhecer os efeitos da cirurgia bariátrica em idosos.

Exercício Físico

O exercício é aceito culturalmente e cientificamente como uma intervenção não farmacológica benéfica para a saúde. Há evidências de que melhora o bem-estar geral²⁵³ e do sono, em particular.³²

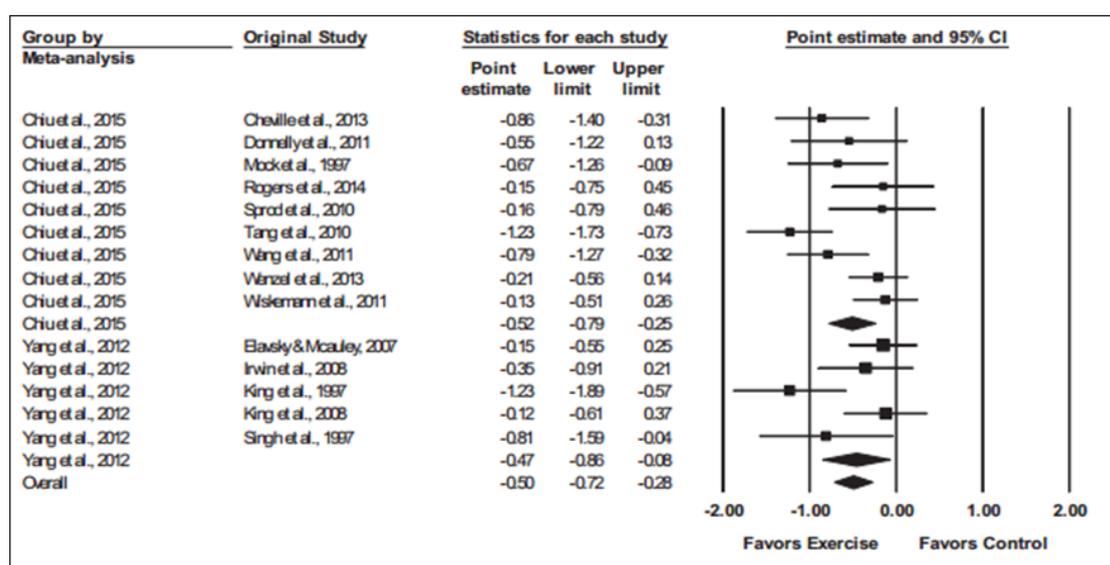


Figura 23: Revisão sistemática de metanálises anteriores sobre os resultados do exercício e do sono em adultos e uma metanálise de estudos aninhados nessas metanálises. Forest plot para mudanças na qualidade geral do sono. Adaptado da referência ³³.

Do ponto de vista fisiológico, os benefícios do exercício físico no sono são recíprocos.^{32,34} Promover ou melhorar o sono através do exercício é saudável, seguro e simples e pode ser, inclusive, uma alternativa no tratamento de insônia.³² Exercícios aeróbicos e de resistência melhoram a qualidade do sono.²⁵⁴ Gary e Lee²⁵⁵, relataram que 12 semanas de programa de caminhada aumentou 20% o tempo de sono total em doentes, melhorando a sua qualidade de vida.

O sedentarismo está associado à maior incidência e gravidade da apneia do sono²⁵⁶, assim como aumento na quantidade de horas de exercício é associado à diminuição nestes parâmetros.^{257,258} Com os dados do *Wisconsin Sleep Cohort Study*, também foi estudada a relação entre exercício e distúrbio respiratório do sono.²⁵⁷ Em 1.104 sujeitos, de 30 a 60 anos, o IAH foi relacionado com número de horas de exercício por semana. Estas associações foram independentes de IMC, medidas de dobras cutâneas, idade, sexo e outras covariáveis.

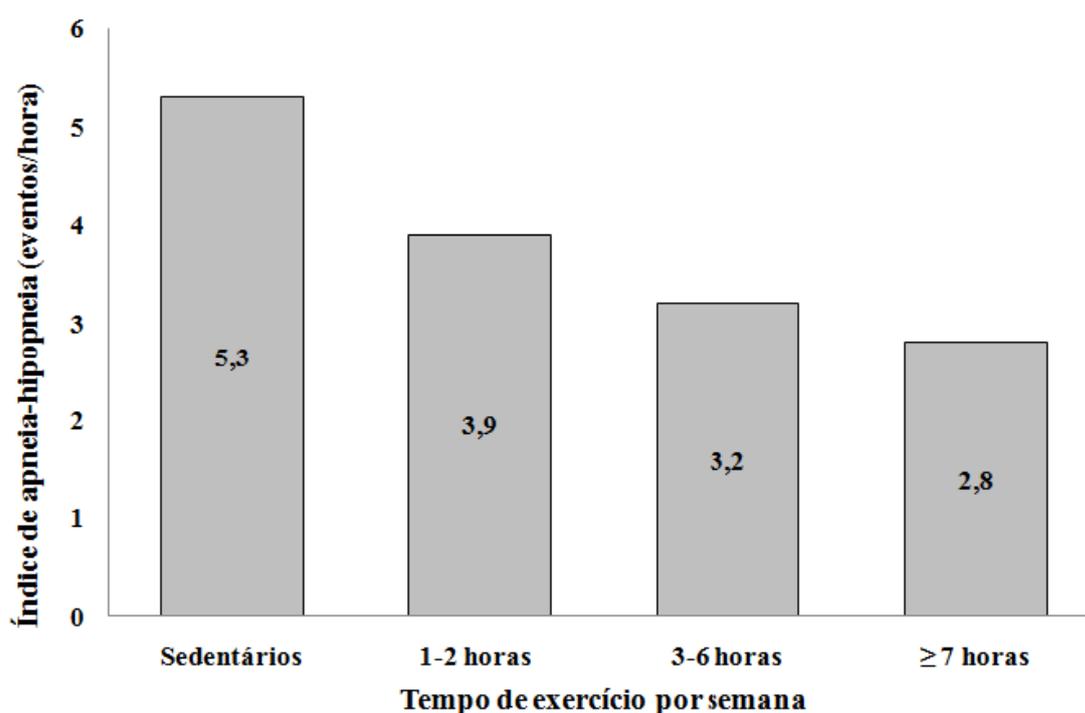


Figura 24: Índice de apneia-hipopneia, de acordo com o tempo de exercício semana. Adaptado da referência ²⁵⁷.

Em 2017, nosso grupo publicou um trabalho que avaliou atividade física através do Questionário Internacional de Atividade Física em 5.453 indivíduos que realizaram polissonografia.²⁵⁹ Em regressão logística multinomial, com controle para idade, sexo, sobrepeso, obesidade e atividade ocupacional foi mostrado que o exercício estruturado estava significativamente associado a *odds ratio* de 0,77, indicando chance 23% menor

para apneia do sono moderada e a *odds ratio* de 0,66, indicando chance 34% menor para apneia do sono grave.

Em relação à capacidade de exercício, medida por VO_2 de pico, limiar anaeróbico, carga de exercício e resposta cardiovascular anormal ao estresse VO_2 , os dados encontrados na literatura são contraditórios. Alguns autores encontraram capacidade de exercício reduzida na apneia do sono^{24,260,261}, enquanto outros concluíram que o efeito da apneia é, ao menos em parte, explicado por fatores de confusão como idade, sexo e obesidade.²⁶²⁻²⁶⁴ Faltam estudos dos mecanismos e ensaios clínicos para avaliar o papel que a apneia do sono exerce sobre a capacidade de exercício e, também, em contrapartida, o que o exercício físico isolado, ou juntamente com dieta, pode desempenhar na modulação da incidência e/ou gravidade da apneia do sono.

Exercício físico tem sido usado com resultados consistentes para tratar apneia do sono. O tamanho de efeito varia entre 0,4²⁶⁵ e 1,5²⁶⁶ desvio padrão. O estudo de Sengul e cols.²⁶⁷, que incluiu apenas homens, obteve a menor resposta absoluta, mas um tamanho de efeito de 0,8 desvio padrão. Os tamanhos de amostra dos estudos variam de 9 a 43 participantes. Em metanálise, com três ensaios clínicos randomizados controlados, o efeito foi a redução de 7 eventos por hora, além de melhora significativa da eficiência do sono e diminuição da sonolência diurna. Este efeito foi independente do IMC.³⁶

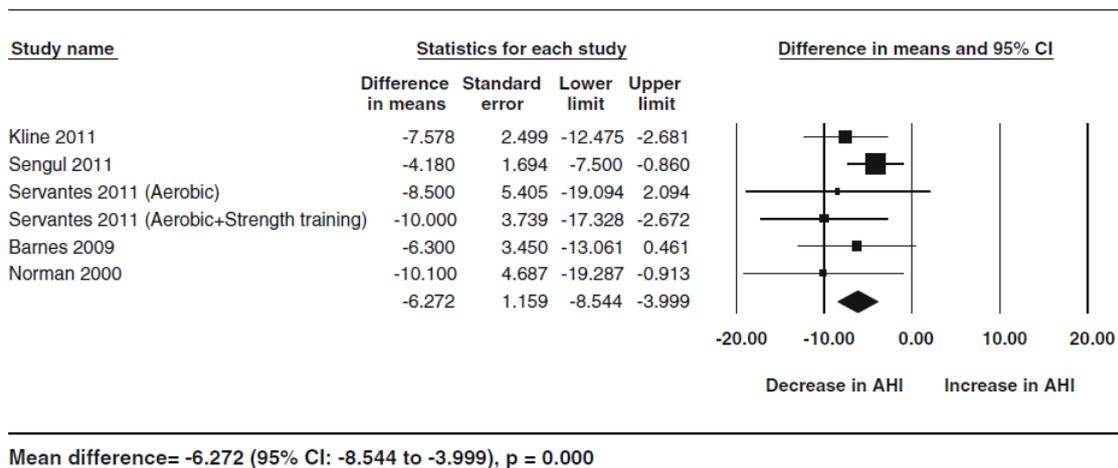


Figura 25: Forest Plot da mudança no IAH após o exercício. Adaptado da referência ³⁶.

Em 2017, foi publicada uma metanálise que incluiu 80 ensaios clínicos randomizados com o objetivo de sintetizar as evidências de estudos disponíveis sobre as eficiências relativas do CPAP, do dispositivo de avanço mandibular, do exercícios aeróbicos supervisionados e da perda de peso por dieta em pacientes com apneia obstrutiva do sono.²²⁹ Em termos do efeito relativo das diferentes intervenções, com base em 56 estudos, 66 comparações e 4 intervenções ativas em comparação com o controle, foi demonstrado que CPAP é a intervenção que mais diminui o IAH (25, 27 eventos/hora [22,03-28,52]) seguido de treinamento físico [17,23 [8,64-25,83)]. Entre as duas intervenções não houve diferença significativa na redução do IAH (-8,04 [-17,00 a 0,92]). Para comparar e classificar as intervenções, foi estipulado o ranking para o *P-score*. Este modo de classificação levou em consideração a diferença dos tamanhos de efeitos das intervenções. Com base nesses dados, o *P-score* classifica o CPAP como primeiro (*P-score* 0,99), exercício como segundo (*P-score* 0,63), dispositivo de avanço mandibular como terceiro (*P-score* 0,52) e perda de peso por dieta como o quarto (*P-score* 0,35) em termos de eficácia relativa para a redução de IAH.

Tabela 4: Classificação das intervenções baseado no P-score. Adaptado da referência ²²⁹.

Ranking (based on P-scores) for AHI reduction	
Interventions:	P scores:
1 st CPAP	0.99
2 nd Exercise	0.63
3 rd MAD	0.52
4 th Wt. Loss	0.35
As the direction of effect size is negative, higher P-scores indicate higher ranking	
Ranking (based on P-scores) for ESS improvement	
1 st Exercise	0.75
2 nd MAD	0.69
3 rd CPAP	0.54
4 th Wt. Loss	0.48
As the direction of effect size is negative, higher P-scores indicate higher ranking	
Ranking (based on P-scores) for improvement in ODI	
1 st CPAP	0.98
2 nd MAD	0.54
3 rd Exercise	0.45
As the direction of effect size is negative, higher P-scores indicate higher ranking	
Ranking (based on P-scores) for improvement in Sleep Efficiency	
1 st Exercise	0.18
2 nd MAD	0.22
3 rd CPAP	0.58
As the direction of effect size is positive, lower P-scores indicate higher ranking	
Ranking (based on P-scores) for improvement in O2 nadir	
1 st CPAP	0.00
2 nd MAD	0.50
As the direction of effect size is positive, lower P-scores indicate higher ranking	

Exercícios específicos para musculatura da região orofaríngea também tem sido estudado com resultados consistentes para diminuição do IAH.²⁶⁸ Em revisão sistemática com metanálise de dados de 9 estudos, somando 120 sujeitos foi demonstrado redução de 50% do IAH, além de melhora na saturação mínima de oxigênio, tempo total de sono, ronco e sonolência excessiva diurna.

EXERCÍCIO FÍSICO PARA O IDOSO

À medida que mais pessoas vivem por mais tempo, é necessário determinar a extensão e os mecanismos pelos quais o exercício e a atividade física podem melhorar a saúde, capacidade funcional, qualidade de vida e independência nessa população. Atividade física provoca diversas respostas favoráveis para o envelhecimento saudável. Exercício reduz e impede declínio funcional associado ao envelhecimento. Além disso, o efeito em indivíduos octogenários e nonagenários é evidenciado pela resposta ao treinamento de resistência e força. O treinamento de força ajuda a compensar a perda de massa muscular e força tipicamente associada ao envelhecimento. Benefícios adicionais do exercício regular incluem melhora de 1) saúde óssea e, portanto, redução do risco de osteoporose; 2) estabilidade postural, reduzindo assim o risco de queda, lesões e fraturas; 3) flexibilidade e amplitude de movimento; 4) função cognitiva, alívio de sintomas e comportamentos de depressão; 5) capacidade funcional; 6) qualidade de vida.⁴⁹ Em suma, o exercício e a atividade física regular aumentam a expectativa média de vida através da influência no desenvolvimento de doenças crônicas, da mitigação de mudanças biológicas relacionadas à idade, de seus efeitos associados a saúde e ao bem-estar e da preservação da capacidade funcional.²⁶⁹

Atividade física pode ser um fator de estilo de vida que dissocia indivíduos com e sem envelhecimento bem sucedido.²⁷⁰ Quando centenários e outros indivíduos longevos são estudados, sua longevidade é rotineiramente atribuída a estilo de vida saudável.

Em 1995, nos *MacArthur studies of succesful aging*, iniciados em 1988, já se identificaram três comportamentos característicos da longevidade: exercício regular, contato social e atitude mental positiva.²⁷⁰ A atividade física regular é o único desses três comportamentos de estilo de vida com potencial de melhorar objetivamente a frequência cardíaca²⁷¹, funcionamento de sistemas fisiológicos e de reduzir fatores de risco para

doenças crônicas. Além disso, auxilia nos outros dois comportamentos ao se associar com melhor integração social e saúde mental.²⁷²

Programas de treinamento aeróbico e treinamento de força podem aumentar a capacidade aeróbia e força muscular, respectivamente, em 20% e 30% ou mais em adultos com idade acima de 60 anos.^{271,273} As diretrizes gerais do treinamento físico para idosos do *American College of Sports Medicine*, em conjunto com as recomendações da *American Heart Association*, indicam rotina de exercícios aeróbicos e exercícios de força.

Tabela 5: Recomendações de exercícios aeróbicos e de força para idosos de acordo com o *American College of Sports Medicine* e a *American Heart Association*. Adaptado das referências ⁴⁹ e ²⁷⁴.

	Frequência	Intensidade	Duração	Tipo
Aeróbico	Atividades de intensidade moderada, acumulando pelo menos 30 ou até 60 (para maior benefício) min/dia em frações de pelo menos 10 minutos cada para totalizar 150-300 min/semana, pelo menos 20-30 min/dia ou mais de atividades de intensidade vigorosa ao total 75-150 min/semana.	Em uma escala de 0-10 para percepção subjetiva de esforço na escala de Borg, 5-6 para intensidade moderada e 7-8 para intensidade vigorosa.	Atividades de intensidade moderada, acumular pelo menos 30 min/dia em frações de pelo menos 10 min. cada ou pelo menos 20 min/dia de atividade contínua para atividades de intensidade vigorosa.	Qualquer modalidade que não imponha estresse ortopédico excessivo; caminhar é a atividade mais comum. Exercícios aquáticos e estacionários podem ser vantajoso para aqueles com tolerância à atividade devido ao peso.
Força	Pelo menos 2 dias por semana.	Entre moderado (5-6) e vigoroso (7-8) em escala de intensidade de 0-10.	Variável, depende do número de exercícios, séries e repetições.	Programa progressivo de musculação ou calistenia (8-10 exercícios envolvendo grandes grupos musculares de 8 a 12 repetições cada), subida de escada, e outras atividades de fortalecimento que usam os principais grupos musculares.

Quanto à modalidade de treinamento, exercício de força é mais eficaz no aumento da massa muscular e força, enquanto que exercícios aeróbicos são superiores para melhorar a capacidade aeróbica máxima. Com base nesta evidência, idosos devem ser direcionados para programa que combine as duas modalidades de exercícios.²⁷⁵

TREINAMENTO DE FORÇA PARA O IDOSO

A redução da força muscular é um dos principais achados do envelhecimento normal. Os dados do *Framingham study* mostram que 40% das mulheres entre 55 e 64 anos, 45% das mulheres entre 65 e 74 anos e 65% das mulheres entre 75 e 84 anos não conseguem levantar 4,5 kg. Além disso, porcentagens elevadas de mulheres nesta população relataram que não conseguiam realizar o trabalho doméstico normal.²⁷⁶

O treinamento de força ou resistido utiliza tanto pesos como outras formas de resistência contra qual o músculo gera força que é progressivamente aumentada ao longo do tempo. Geralmente, resposta do ganho de força se dá em intensidades entre 60 e 100% da capacidade máxima para realizar um movimento (1RM).²⁷⁷

Tabela 6: Variáveis do treinamento físico e especificidade de acordo com cada objetivo. Adaptada da referência ²⁷⁸.

Variáveis	Objetivo				
	Força	Potência	Hipertrofia	Resistência	Velocidade
Intensidade (% de 1RM)	90–80	60–45	80–60	60–40	30
Repetições	1–5	1–5	6–12	13–60	10–50
Séries	4–7	3–5	4–8	2–4	3–5
Descanso (minutos)	2–6	2–6	2–3	1–2	2–5
Duração (segundos por série)	5–10	4–8	20–60	80–150	20–40
Velocidade da repetição (% do máx.)	60–100	90–100	60–90	60–80	100
Sessões por semana	3–6	3–6	5–7	8–14	3–6

O treinamento de força resulta em hipertrofia com o aumento do volume do músculo, sendo resultante do aumento no teor de proteína contrátil e não do número de miócitos. Não compensa, portanto, a sarcopenia estrutural, mas aumenta as medidas de força de preensão manual e volume muscular nas quais se baseia sua definição, resultando na saída do indivíduo dos critérios de inclusão na sarcopenia funcional.

O treinamento de força de alta intensidade parece ter efeitos anabolizantes em adultos mais velhos. Idosos submetidos a treinamento têm ganhos de força variando entre 25%^{279,280} e mais de 100%.²⁸¹ A adaptação da força depende do condicionamento físico inicial, da idade, do sexo, da duração do treinamento, dos grupos musculares treinados e da intensidade das repetições (máximas ou submáximas).^{273,282,283}

Aumentos substanciais de potência são demonstrados após treinamento de força em idosos.²⁸⁴⁻²⁸⁶ Potência muscular é o produto força \times velocidade. Além da força, o treinamento aumenta a potência muscular nos idosos. Isso pode variar, em média, de 18 a mais de 41%. Em metanálise de 12 ensaios clínicos randomizados foi demonstrado efeito de 0.34 desvios padrão na potência muscular de membro inferior após treinamento de força.²⁸⁷ Em idosos, a capacidade de produção de potência está mais associada ao desempenho funcional, medido por questionário de atividades da vida diária auto relatado aplicado pelo NHANES do que à força muscular.²⁸⁸

A perda de potência muscular relacionada à idade ocorre em uma taxa maior que a perda de força^{289,290}, provavelmente devido à redução desproporcional no tamanho das fibras do Tipo II.²⁹¹ Ainda que exista diferentes nomenclaturas para denominar os tipos de fibras musculares, em termos de consenso geral, as fibras musculares foram classificadas em 2 categorias: Fibras do Tipo I – fibras lentas e fibras do Tipo II. A maioria dos músculos são compostos pela combinação igual dos dois tipos de fibras, entretanto alguns grupos musculares apresentam proporções maiores de fibras lentas ou rápidas, devido a fatores genéticos, níveis hormonais e hábitos de exercício de cada indivíduo. A composição de fibras no músculo é fator determinante no desempenho de eventos de força e potência muscular.²⁹²

As fibras do Tipo II ainda são divididas em duas subcategorias: Tipo IIb e Tipo IIa. As fibras Tipo IIb, também chamadas de fibras glicolíticas rápidas, apresentam

número pequeno de mitocôndrias, capacidade limitada de metabolismo aeróbio e são menos resistentes a fadigas que as fibras Tipo I. Em contrapartida são ricas em enzimas glicolíticas, o que lhe provêm de grande capacidade anaeróbia. Além disso, a tensão específica e a atividade da enzima ATPase é maior nas fibras Tipo II do que nas fibras Tipo I, resultando em maior velocidade máxima de contração.²⁹²

Tabela 7: Características dos tipos de fibra muscular esquelética humana. Adaptada da referência ²⁹².

Características	Fibras Rápidas		Fibras Lentas
	<i>Tipo IIb</i>	<i>Tipo IIa</i>	<i>Tipo I</i>
Número de mitocôndrias	Baixo	Alto/moderado	Elevado
Resistência à fadiga	Baixa	Alta/moderada	Elevada
Sistema energético predominante	Anaeróbio	Combinação	Aeróbio
Atividade da ATPase	A mais elevada	Elevada	Baixa
Velocidade de encurtamento	A mais elevada	Intermediária	Baixa
Eficiência	Baixa	Moderada	Elevada
Tensão específica	Elevada	Elevada	Moderada

A qualidade muscular dos idosos, definida como desempenho muscular (força ou potência) por unidade de volume muscular aumenta após treinamento de força. Por melhora da unidade motora, o conjunto neurônio-miócito, responsável pela contração. O aumento do recrutamento de unidades motoras e o aumento da frequência de disparos dessas unidades motoras^{280,293,294} são o principal fator para aumento da qualidade muscular. diminuição da ativação dos antagonistas, alterações na arquitetura muscular, rigidez do tendão e hipertrofia de fibras musculares Tipo II também influenciam a qualidade muscular.^{280,295-299} Os ganhos na qualidade muscular são semelhantes entre

homens mais velhos e mais jovens, ainda que a resposta hipertrófica seja diminuída nos idosos.²⁸³

Em relação à composição corporal, ocorre aumento de massa magra após treinamento de força com intensidade acima de 80% de 1RM. Aumento na massa magra pode ser atribuído à aumento na área transversal e volume muscular.³⁰⁰ Revisão de 20 estudos mostrou que idosos apresentam hipertrofia do tecido muscular entre 10% e 62%³⁰¹ e redução da massa total de gordura corporal entre 1,6% e 3,4% após treinamento de força.³⁰²⁻³⁰⁴

Outra forma de avaliar o resultado do treinamento de força que utilizamos foi a ecografia que mede a área de secção transversa e espessura muscular do quadríceps femoral. Na literatura, observam-se aumentos entre 5 e 14% da espessura muscular do quadríceps femoral em períodos de treinamento que variam de 10 a 24 semanas^{293,305,306}. Os maiores incrementos na força muscular se observam com o aumento do volume de treinamento, medido por número de sessões e tempo de treinamento.³⁰⁷ Mesmo em treinos de curta duração (10 semanas)^{305,308} e com baixa frequência semanal (2x por semana) como o que empregamos nesta tese os resultados são de implementos entre 7 e 18% na potência muscular e entre 8 e 12% na área de secção transversa.^{306,308,309}

Um fator importante do treinamento de força é a sustentação dos efeitos. Após 12 semanas de destreino, a força muscular permanece maior que a registrada anteriormente ao período de treino.²⁹⁷

Na saúde óssea, adicionalmente aos já referidos benefícios em força, potência, qualidade e volume de massa muscular, o treinamento de força compensa os declínios associados à idade, mantendo ou aumentando a densidade mineral óssea e o conteúdo mineral total do corpo.³¹⁰⁻³¹² Abordagens farmacológicas e nutricionais tradicionais para prevenção ou tratamento da osteoporose têm a capacidade de manter ou diminuir a perda

óssea. Contudo, a vantagem do exercício é sua capacidade de melhorar também equilíbrio, força, massa muscular e desempenho físico. Todos esses resultados resultam em redução no risco de fraturas advindas da osteoporose.^{313,314}

Para avaliar os efeitos da atividade física sobre desfechos duros como mortalidade, câncer, doença cardiovascular e diabetes, em 2011, na revista *Lancet*, foi publicado estudo de coorte que acompanhou 416.175 sujeitos (199.265 homens e 216.910 mulheres) entre 1996 e 2008.³¹⁵ De acordo com a quantidade de exercício semanal, informado por questionário, os participantes foram classificados em inativos, baixo, médio, alto ou muito alto volume de atividade física. Comparado com indivíduos do grupo inativo, o grupo de baixo volume (92 minutos por semana ou 15 min por dia), apresentaram 14% menor risco de mortalidade por todas as causas (HR 0,86 IC95%: 0,81 – 0,91) e apresentaram expectativa de vida 3 anos maior. A cada 15 minutos adicionais de exercícios diários, além dos de 15 min mínimos por dia, a mortalidade por todas as causas e por câncer foi 4% e 1% menor, respectivamente. Estes benefícios foram comuns a todas as faixas etárias e ambos os sexos, inclusive em indivíduos com risco de cardiopatias. Ainda, indivíduos inativos apresentaram risco aumentado de mortalidade de 17% (HR 1,17, IC95% 1,10 – 1,24) em comparação com indivíduos no grupo de baixo volume.

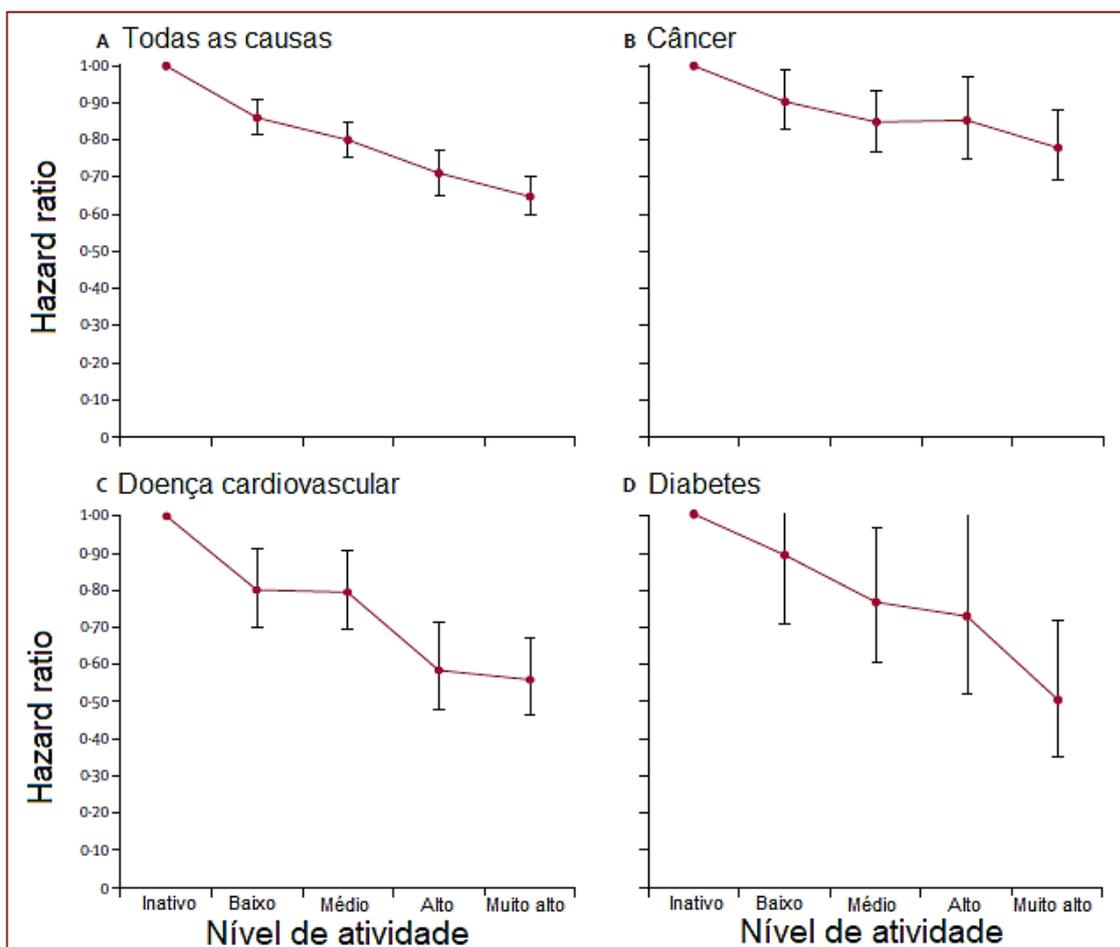


Figura 26: Relação entre volume de atividade física e redução de mortalidade em comparação com indivíduos no grupo inativo. Barras representam IC 95%. Adaptado da referência ³¹⁵.

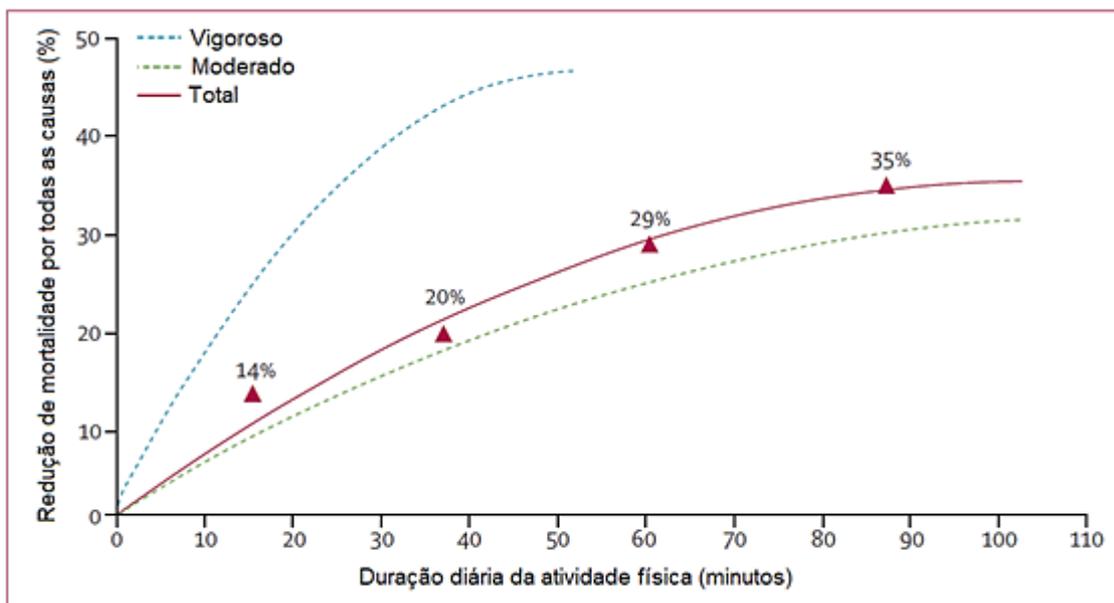


Figura 27: Duração diária da atividade física e redução de mortalidade. Adaptado da referência ³¹⁵.

Em 2017 foram publicados resultados do estudo PURE.³¹⁶ Neste estudo de coorte prospectivo, foram recrutados participantes entre 35 e 70 anos de 17 países (Canadá, Suécia, Emirados Árabes, Argentina, Brasil, Chile, Polônia, Turquia, Malásia, África do Sul, China, Colômbia, Irã, Bangladesh, Índia, Paquistão e Zimbábue). Em cada país, áreas urbanas e rurais das cidades foram selecionadas. A atividade física foi avaliada usando o IPAQ. Os participantes com doença cardiovascular pré-existente foram excluídos das análises. A mortalidade e doenças cardiovasculares foram acompanhadas por 6,9 anos, em média. Os desfechos primários avaliados foram mortalidade por doença cardiovascular, infarto, acidente vascular cerebral ou insuficiência cardíaca. Os efeitos da atividade física sobre mortalidade e doenças cardiovasculares foram ajustados para fatores sociodemográficos e outros fatores de risco. Entre 2003 e 2010, foram incluídos 168.916 participantes, dos quais 141.945 responderam o IPAQ. As análises foram limitadas aos 130.843 participantes sem doença cardiovascular pré-existente. Comparado

com baixa atividade física (<600 equivalentes metabólicos [MET] × minutos por semana ou < 150 minutos por semana de atividade física de intensidade moderada), moderado (600-3000 MET × minutos ou 150-750 minutos por semana) e alta atividade física (> 3000 MET × minutos ou > 750 minutos por semana) foram associados com uma redução de mortalidade (HR 0,80; IC95% 0,74 – 0,87 e 0,65; 0,60 – 0,71; P <0,0001 *for trend*) e doença cardiovascular (0,86; 0,78 – 0,93; P <0,001 *for trend*).³¹⁶

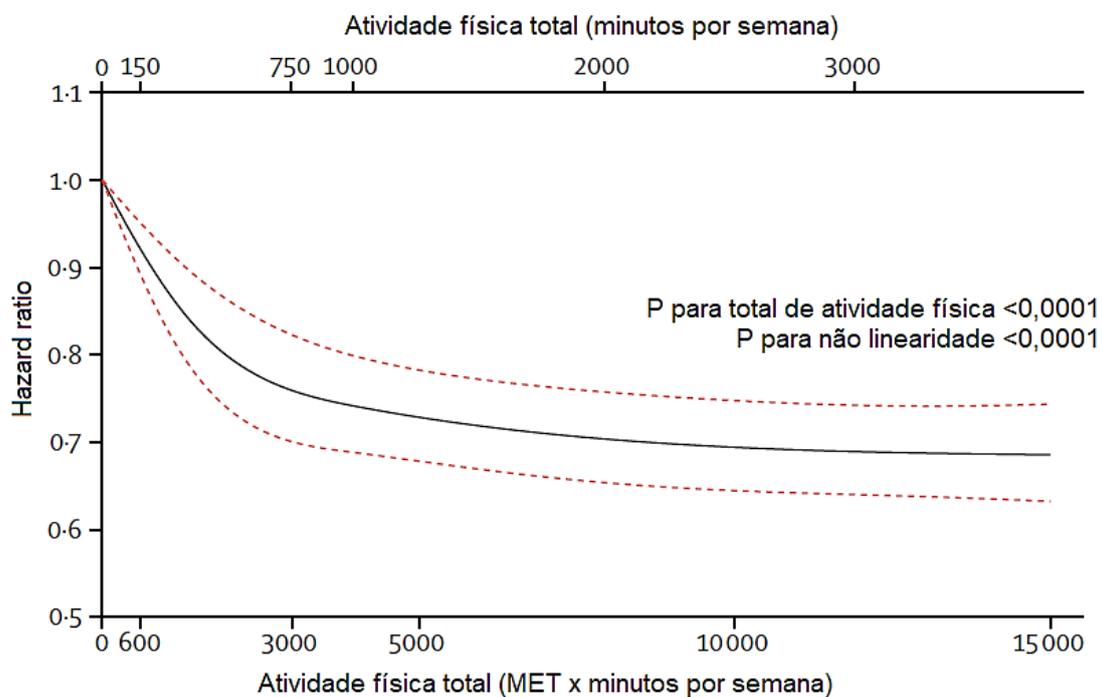


Figura 28: Comparação da atividade física e mortalidade e doença cardiovascular. HR ajustada (linha preta) e IC 95% (linhas vermelhas) para mortalidade e principais doenças cardiovasculares em comparação com a atividade física total. Os modelos foram ajustados para idade, sexo, educação, nível de renda do país, residência urbana ou rural, história familiar de doença cardiovascular e tabagismo. MET = equivalentes metabólicos. Adaptado da referência ³¹⁶.

Em resumo, após essa extensa revisão da literatura, optamos nessa tese por testar o efeito do exercício resistido, considerando essa a forma mais útil de intervenção na saúde do idoso por ser a mais completa. Apesar de o desfecho primordial ser a redução de IAH, avaliaremos outras variáveis citadas nessa revisão:

1. Composição corporal
2. Força muscular
3. Espessura muscular
4. Qualidade muscular
5. Função física

Além dessas, podemos citar os seguintes efeitos esperados que não serão avaliados, mas que necessitam ensaio clínico randomizado em idosos:

1. Melhor potência
2. Melhora de glicemia
3. Melhora de fração de ejeção

JUSTIFICATIVA

O estudo derivado desta tese se justifica com base nos seguintes pontos:

1. A apneia obstrutiva do sono é altamente prevalente na população estudada.
2. A apneia obstrutiva do sono aumenta desfechos desfavoráveis com morbidade e mortalidade.
3. Apesar da existência de várias modalidades terapêuticas, tratamentos para apneia obstrutiva do sono têm efetividade limitada. Novas formas toleráveis de tratamento seriam relevantes.
4. Resultado de metanálise de estudos randomizados treinamento aeróbico ou combinado mostram redução da gravidade da apneia obstrutiva do sono.
5. Não existem estudos randomizados sobre o efeito exclusivo do treinamento de força no tratamento da apneia obstrutiva do sono.

HIPÓTESE CONCEITUAL

Em pacientes idosos com apneia obstrutiva do sono diagnosticada por poligrafia respiratória portátil à domicílio, ocorre redução mais acentuada no índice de apneia-hipopneia do sono nos pacientes que receberam treinamento de força contra comparado à controle.

OBJETIVOS

Objetivo Primário

Avaliar o impacto do treinamento de força sobre o índice de apneias do sono em idosos.

Objetivos Secundários

Avaliar o impacto do treinamento de força, em idosos, sobre:

- A composição corporal
- A força muscular
- A espessura muscular
- A qualidade muscular
- A função física

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Nations U. Revision of World Population Prospects. <https://esa.un.org/unpd/wpp/>. Published 2017. Accessed September 19, 2017.
2. Martins MJ, Constância M, Neves D, Simm A. Biomarkers of Aging: From Cellular Senescence to Age-Associated Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:7280690. doi:10.1155/2017/7280690.
3. Kannel WB, Vasan RS. Is Age Really a Non-Modifiable Cardiovascular Risk Factor? *Am J Cardiol*. 2009;104(9):1307-1310. doi:10.1016/j.amjcard.2009.06.051.
4. Artigao-Rodenas LM, Carbayo-Herencia JA, Divisón-Garrote JA, et al. Framingham risk score for prediction of cardiovascular diseases: a population-based study from southern Europe. Song Y, ed. *PLoS One*. 2013;8(9):e73529. doi:10.1371/journal.pone.0073529.
5. Lin H, Li Q, Hu Y, et al. The prevalence of multiple non-communicable diseases among middle-aged and elderly people: the Shanghai Changfeng Study. *Eur J Epidemiol*. 2017;32(2):159-163. doi:10.1007/s10654-016-0219-6.
6. Senaratna C V, Perret JL, Lodge CJ, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017;34:70-81. doi:10.1016/j.smrv.2016.07.002.
7. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010;11(5):441-446. doi:10.1016/j.sleep.2009.10.005.
8. Wang X, Ouyang Y, Wang Z, Zhao G, Liu L, Bi Y. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol*. 2013;169(3):207-214. doi:10.1016/j.ijcard.2013.08.088.
9. Bristow JD, Honour AJ, Pickering TG, Sleight P. Cardiovascular and respiratory changes during sleep in normal and hypertensive subjects. *Cardiovasc Res*. 1969;3(4):476-485. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4311777>. Accessed November 10, 2017.
10. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet (London, England)*. 2009;373(9657):82-93. doi:10.1016/S0140-6736(08)61622-0.
11. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20821851>. Accessed November 10, 2017.

12. Lurie A. Cardiovascular disorders associated with obstructive sleep apnea. *Adv Cardiol*. 2011;46:197-266. doi:10.1159/000325110.
13. Shamsuzzaman ASM, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA J Am Med Assoc*. 2003;290(14):1906-1914. doi:10.1001/jama.290.14.1906.
14. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(8):910-916. doi:10.1164/rccm.200509-1442OC.
15. Lee C-H, Khoo S-M, Chan MY, et al. Severe obstructive sleep apnea and outcomes following myocardial infarction. *J Clin Sleep Med*. 2011;7(6):616-621. doi:10.5664/jcsm.1464.
16. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1206-1214. doi:10.1056/NEJMoa041832.
17. Young T, Finn L, Peppard PE, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008;31(8):1071-1078. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18714778>. Accessed September 14, 2017.
18. Hu X, Jiang J, Wang H, Zhang L, Dong B, Yang M. Association between sleep duration and sarcopenia among community-dwelling older adults. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(10):e6268. doi:10.1097/MD.0000000000006268.
19. Kwon Y-J, Jang S-Y, Park E-C, Cho A-R, Shim J-Y, Linton JA. Long Sleep Duration is Associated With Sarcopenia in Korean Adults Based on Data from the 2008-2011 KNHANES. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(9):1097-1104. doi:10.5664/jcsm.6732.
20. Piovezan RD, Abucham J, dos Santos RVT, Mello MT, Tufik S, Poyares D. The impact of sleep on age-related sarcopenia: Possible connections and clinical implications. *Ageing Res Rev*. 2015;23(Pt B):210-220. doi:10.1016/j.arr.2015.07.003.
21. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty Defined by Deficit Accumulation and Geriatric Medicine Defined by Frailty. *Clin Geriatr Med*. 2011;27(1):17-26. doi:10.1016/j.cger.2010.08.008.
22. Stone KL, Blackwell TL, Ancoli-Israel S, et al. 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. doi:10.1111/jgs.12649.
23. Latimer Hill E, Cumming RG, Lewis R, Carrington S, Le Couteur DG. Sleep disturbances and falls

- in older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62(1):62-66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17301039>. Accessed November 10, 2017.
24. Przybyłowski T, Bielicki P, Kumor M, et al. Exercise capacity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Physiol Pharmacol.* 2007;58 Suppl 5(Pt 2):563-574. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18204170>. Accessed November 10, 2017.
25. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12622603>. Accessed November 10, 2017.
26. Giles T, Lasserson T, Smith B, White J, Wright J, Cates C. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. In: Giles T, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006:CD001106. doi:10.1002/14651858.CD001106.pub3.
27. Hoekema A, Stegenga B, De Bont LGM. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15187032>. Accessed November 10, 2017.
28. Lim J, Lasserson TJ, Fleetham J, Wright JJ. Oral appliances for obstructive sleep apnoea. In: Lim J, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006:CD004435. doi:10.1002/14651858.CD004435.pub3.
29. Ravesloot MJL, White D, Heinzer R, Oksenberg A, Pépin J-L. Efficacy of the New Generation of Devices for Positional Therapy for Patients With Positional Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(6):813-824. doi:10.5664/jcsm.6622.
30. Tuomilehto HPI, Seppä JM, Partinen MM, et al. Lifestyle Intervention with Weight Reduction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(4):320-327. doi:10.1164/rccm.200805-669OC.
31. Tuomilehto H, Gylling H, Peltonen M, et al. 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. doi:10.3945/ajcn.2010.29485.
32. Youngstedt SD. Effects of exercise on sleep. *Clin Sports Med.* 2005;24(2):355-65, xi. doi:10.1016/j.csm.2004.12.003.

33. Kelley GA, Kelley KS. Exercise and sleep: a systematic review of previous meta-analyses. *J Evid Based Med.* 2017;10(1):26-36. doi:10.1111/jebm.12236.
34. Atkinson G, Davenne D. Relationships between sleep, physical activity and human health. *Physiol Behav.* 2007;90(2-3):229-235. doi:10.1016/j.physbeh.2006.09.015.
35. da Silva RP, Martinez D, Pedroso MM, et al. Exercise, Occupational Activity, and Risk of Sleep Apnea: A Cross-Sectional Study. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(2):197-204. doi:10.5664/jcsm.6446.
36. Iftikhar IH, Kline CE, Youngstedt SD. Effects of Exercise Training on Sleep Apnea: A Meta-analysis. *Lung.* 2014;192(1):175-184. doi:10.1007/s00408-013-9511-3.
37. IBGE. *Síntese de Indicadores Sociais: Uma Análise Das Condições de Vida Da População Brasileira.*; 2017.
38. Yashin AI, Akushevich I V., Arbeev KG, Akushevich L, Ukraintseva S V., Kulminski A. Insights on aging and exceptional longevity from longitudinal data: novel findings from the Framingham Heart Study. *Age (Omaha).* 2006;28(4):363-374. doi:10.1007/s11357-006-9023-7.
39. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA.* 2003;290(7):891-897. doi:10.1001/jama.290.7.891.
40. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117(6):743-753. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579.
41. Vyssoulis GP, Karpanou EA, Liakos CI, et al. Cardiovascular risk factor(s) prevalence in Greek hypertensives. Effect of gender and age. *J Hum Hypertens.* 2012;26(7):443-451. doi:10.1038/jhh.2011.55.
42. Lynch NA, Metter EJ, Lindle RS, et al. Muscle quality. I. Age-associated differences between arm and leg muscle groups. *J Appl Physiol.* 1999;86(1):188-194. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9887130>. Accessed October 3, 2017.
43. Lindle RS, Metter EJ, Lynch NA, et al. Age and gender comparisons of muscle strength in 654 women and men aged 20-93 yr. *J Appl Physiol.* 1997;83(5):1581-1587. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9375323>. Accessed November 9, 2017.
44. Doherty TJ, Vandervoort AA, Taylor AW, Brown WF. Effects of motor unit losses on strength in older men and women. *J Appl Physiol.* 1993;74(2):868-874. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8458808>. Accessed November 9, 2017.

45. Brown M, Hasser EM. Complexity of age-related change in skeletal muscle. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1996;51(2):B117-23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8612095>. Accessed October 3, 2017.
46. Cadore EL, Pinto RS, Alberton CL, et al. Neuromuscular Economy, Strength, and Endurance in Healthy Elderly Men. *J Strength Cond Res*. 2011;25(4):997-1003. doi:10.1519/JSC.0b013e3181d650ba.
47. Izquierdo M, Häkkinen K, Antón A, et al. Maximal strength and power, endurance performance, and serum hormones in middle-aged and elderly men. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(9):1577-1587. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11528348>. Accessed October 3, 2017.
48. Vandervoort AA. Aging of the human neuromuscular system. *Muscle Nerve*. 2002;25(1):17-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11754180>. Accessed November 9, 2017.
49. American College of Sports Medicine Position Stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc*. 1998;30(6):992-1008. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9624662>. Accessed October 3, 2017.
50. Kelton D, Greig CA, Davies JM, Young A. Strength, power and related functional ability of healthy people aged 64–89 years. *Age Ageing*. 1994;23:371-377.
51. Faulkner JA, Larkin LM, Claflin DR, Brooks S V. AGE-RELATED CHANGES IN THE STRUCTURE AND FUNCTION OF SKELETAL MUSCLES. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34(11):1091-1096. doi:10.1111/j.1440-1681.2007.04752.x.
52. Cadore EL, Lhullier FLR, Pinto RS, et al. Correlations between serum hormones, strength and endurance in healthy elderly South-American men. *J Sports Med Phys Fitness*. 2013;53(3):255-260. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23715249>. Accessed November 9, 2017.
53. Cadore E, Pinto RS, Bottaro M, Izquierdo M. Strength and Endurance Training Prescription in Healthy and Frail Elderly. *Aging Dis*. 2014;5(3):183. doi:10.14336/AD.2014.0500183.
54. Curtis E, Litwic A, Cooper C, Dennison E. Determinants of Muscle and Bone Aging. *J Cell Physiol*. 2015;230(11):2618-2625. doi:10.1002/jcp.25001.
55. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Topinková E, Michel J-P. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(1):1-7. doi:10.1097/MCO.0b013e328333c1c1.
56. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and

- diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-423. doi:10.1093/ageing/afq034.
57. Patel HP, Syddall HE, Jameson K, et al. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling older people in the UK using the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition: findings from the Hertfordshire Cohort Study (HCS). *Age Ageing*. 2013;42(3):378-384. doi:10.1093/ageing/afs197.
 58. Brown JC, Harhay MO, Harhay MN. Sarcopenia and mortality among a population-based sample of community-dwelling older adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7(3):290-298. doi:10.1002/jcsm.12073.
 59. Ryall JG, Schertzer JD, Lynch GS. Cellular and molecular mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and weakness. *Biogerontology*. 2008;9(4):213-228. doi:10.1007/s10522-008-9131-0.
 60. Doherty TJ. Invited review: Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol*. 2003;95(4):1717-1727. doi:10.1152/jappphysiol.00347.2003.
 61. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 1998;147(8):755-763. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9554417>. Accessed November 9, 2017.
 62. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-423. doi:10.1093/ageing/afq034.
 63. Manini TM, Clark BC. Dynapenia and Aging: An Update. *Journals Gerontol Ser A*. 2012;67A(1):28-40. doi:10.1093/gerona/qlr010.
 64. Sugiura Y, Tanimoto Y, Watanabe M, et al. Handgrip strength as a predictor of higher-level competence decline among community-dwelling Japanese elderly in an urban area during a 4-year follow-up. *Arch Gerontol Geriatr*. 2013;57(3):319-324. doi:10.1016/j.archger.2013.06.006.
 65. Landi F, Cruz-Jentoft AJ, Liperoti R, et al. Sarcopenia and mortality risk in frail older persons aged 80 years and older: results from the iSIRENTE study. *Age Ageing*. 2013;42(2):203-209. doi:10.1093/ageing/afs194.
 66. Arango-Lopera VE, Arroyo P, Gutiérrez-Robledo LM, Pérez-Zepeda MU, Cesari M. Mortality as an adverse outcome of sarcopenia. *J Nutr Health Aging*. 2013;17(3):259-262. doi:10.1007/s12603-012-0434-0.

67. Atkins JL, Whincup PH, Morris RW, Lennon LT, Papacosta O, Wannamethee SG. Sarcopenic Obesity and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality: A Population-Based Cohort Study of Older Men. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(2):253-260. doi:10.1111/jgs.12652.
68. Chin SO, Rhee SY, Chon S, et al. Sarcopenia Is Independently Associated with Cardiovascular Disease in Older Korean Adults: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) from 2009. Gong Y, ed. *PLoS One*. 2013;8(3):e60119. doi:10.1371/journal.pone.0060119.
69. Janssen I, Shepard DS, Katzmarzyk PT, Roubenoff R. The healthcare costs of sarcopenia in the United States. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(1):80-85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14687319>. Accessed November 9, 2017.
70. Phillips SM. Nutritional supplements in support of resistance exercise to counter age-related sarcopenia. *Adv Nutr*. 2015;6(4):452-460. doi:10.3945/an.115.008367.
71. Briocche T, Pagano AF, Py G, Chopard A. Muscle wasting and aging: Experimental models, fatty infiltrations, and prevention. *Mol Aspects Med*. 2016;50:56-87. doi:10.1016/j.mam.2016.04.006.
72. Wu H, Xia Y, Jiang J, et al. Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation on muscle loss in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2015;61(2):168-175. doi:10.1016/j.archger.2015.06.020.
73. Argilés JM, Campos N, Lopez-Pedrosa JM, Rueda R, Rodriguez-Mañas L. Skeletal Muscle Regulates Metabolism via Interorgan Crosstalk: Roles in Health and Disease. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(9):789-796. doi:10.1016/j.jamda.2016.04.019.
74. Abate M, Di Iorio A, Di Renzo D, Paganelli R, Saggini R, Abate G. Frailty in the elderly: the physical dimension. *Eura Medicophys*. 2007;43(3):407-415. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17117147>. Accessed November 9, 2017.
75. Yarasheski KE. Exercise, aging, and muscle protein metabolism. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58(10):M918-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14570859>. Accessed November 9, 2017.
76. Liu C-J, Latham NK. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. Liu C, ed. *Cochrane database Syst Rev*. 2009;(3):CD002759. doi:10.1002/14651858.CD002759.pub2.
77. Ruas JL, White JP, Rao RR, et al. A PGC-1 α isoform induced by resistance training regulates skeletal muscle hypertrophy. *Cell*. 2012;151(6):1319-1331. doi:10.1016/j.cell.2012.10.050.

78. Koopman R, van Loon LJC. Aging, exercise, and muscle protein metabolism. *J Appl Physiol*. 2009;106(6):2040-2048. doi:10.1152/jappphysiol.91551.2008.
79. Ziaaldini MM, Marzetti E, Picca A, Murlasits Z. Biochemical Pathways of Sarcopenia and Their Modulation by Physical Exercise: A Narrative Review. *Front Med*. 2017;4:167. doi:10.3389/fmed.2017.00167.
80. Landi F, Marzetti E, Martone AM, Bernabei R, Onder G. Exercise as a remedy for sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014;17(1):25-31. doi:10.1097/MCO.000000000000018.
81. Phillips BE, Williams JP, Gustafsson T, et al. Molecular Networks of Human Muscle Adaptation to Exercise and Age. Gibson G, ed. *PLoS Genet*. 2013;9(3):e1003389. doi:10.1371/journal.pgen.1003389.
82. Miyazaki R, Takeshima T, Kotani K. Exercise Intervention for Anti-Sarcopenia in Community-Dwelling Older People. *J Clin Med Res*. 2016;8(12):848-853. doi:10.14740/jocmr2767w.
83. Hong J, Kim J, Kim SW, Kong H-J. Effects of home-based tele-exercise on sarcopenia among community-dwelling elderly adults: Body composition and functional fitness. *Exp Gerontol*. 2017;87(Pt A):33-39. doi:10.1016/j.exger.2016.11.002.
84. Takahashi Y, Kipnis DM, Daughaday WH. Growth hormone secretion during sleep. *J Clin Invest*. 1968;47(9):2079-2090. doi:10.1172/JCI105893.
85. Van Cauter E, Latta F, Nedeltcheva A, et al. Reciprocal interactions between the GH axis and sleep. *Growth Horm IGF Res*. 2004;14 Suppl A:S10-7. doi:10.1016/j.ghir.2004.03.006.
86. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello M V. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*. 2004;27(7):1255-1273. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15586779>. Accessed November 13, 2017.
87. 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. doi:10.1016/j.sleep.2013.11.791.
88. Gómez-González B, Domínguez-Salazar E, Hurtado-Alvarado G, et al. Role of sleep in the regulation of the immune system and the pituitary hormones. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1261(1):97-106. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06616.x.
89. Buckley TM, Schatzberg AF. Aging and the role of the HPA axis and rhythm in sleep and memory-

- consolidation. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13(5):344-352. doi:10.1176/appi.ajgp.13.5.344.
90. Buckley TM, Schatzberg AF. On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):3106-3114. doi:10.1210/jc.2004-1056.
 91. Barrett-Connor E, Dam T-T, Stone K, Harrison SL, Redline S, Orwoll E. The Association of Testosterone Levels with Overall Sleep Quality, Sleep Architecture, and Sleep-Disordered Breathing. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2602-2609. doi:10.1210/jc.2007-2622.
 92. Balbo M, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep and its disturbances on hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity. *Int J Endocrinol*. 2010;2010:759234. doi:10.1155/2010/759234.
 93. Borim FSA, Francisco PMSB, Neri AL. Sociodemographic and health factors associated with mortality in community-dwelling elderly. *Rev Saude Publica*. 2017;51:42. doi:10.1590/S1518-8787.2017051006708.
 94. Abellan van Kan G, Rolland Y, Bergman H, Morley JE, Kritchevsky SB, Vellas B. The I.A.N.A Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice. *J Nutr Health Aging*. 2008;12(1):29-37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18165842>. Accessed November 9, 2017.
 95. Tavassoli N, Guyonnet S, Abellan Van Kan G, et al. Description of 1,108 older patients referred by their physician to the “Geriatric Frailty Clinic (G.F.C) for assessment of frailty and prevention of disability” at the gerontopole. *J Nutr Health Aging*. 2014;18(5):457-464. doi:10.1007/s12603-014-0462-z.
 96. Abellan van Kan G, Rolland Y, Houles M, Gillette-Guyonnet S, Soto M, Vellas B. The assessment of frailty in older adults. *Clin Geriatr Med*. 2010;26(2):275-286. doi:10.1016/j.cger.2010.02.002.
 97. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59(3):255-263. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15031310>. Accessed November 9, 2017.
 98. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146-56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11253156>. Accessed November 9, 2017.
 99. Jones DM, Song X, Rockwood K. Operationalizing a frailty index from a standardized comprehensive geriatric assessment. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(11):1929-1933. doi:10.1111/j.1532-5415.2004.52521.x.

100. Jones D, Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Evaluation of a frailty index based on a comprehensive geriatric assessment in a population based study of elderly Canadians. *Aging Clin Exp Res*. 2005;17(6):465-471. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16485864>. Accessed November 9, 2017.
101. Walston JD, Bandeen-Roche K. Frailty: a tale of two concepts. *BMC Med*. 2015;13(1):185. doi:10.1186/s12916-015-0420-6.
102. Blodgett JM, Theou O, Howlett SE, Rockwood K. A frailty index from common clinical and laboratory tests predicts increased risk of death across the life course. *GeroScience*. September 2017. doi:10.1007/s11357-017-9993-7.
103. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of Frailty in Community-Dwelling Older Persons: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(8):1487-1492. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x.
104. Santos-Eggimann B, Cuenoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of Frailty in Middle-Aged and Older Community-Dwelling Europeans Living in 10 Countries. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2009;64A(6):675-681. doi:10.1093/gerona/glp012.
105. Da Mata FAF, Pereira PP da S, Andrade KRC de, Figueiredo ACMG, Silva MT, Pereira MG. Prevalence of Frailty in Latin America and the Caribbean: A Systematic Review and Meta-Analysis. Thompson Coon J, ed. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160019. doi:10.1371/journal.pone.0160019.
106. Carneiro JA, Cardoso RR, Durães MS, et al. Frailty in the elderly: prevalence and associated factors. *Rev Bras Enferm*. 2017;70(4):747-752. doi:10.1590/0034-7167-2016-0633.
107. Wilkin LD, Haddock BL. Health-related variables and functional fitness among older adults. *Int J Aging Hum Dev*. 2010;70(2):107-118. doi:10.2190/AG.70.2.a.
108. De Buyser SL, Petrovic M, Taes YE, Toye KRC, Kaufman J-M, Goemaere S. Physical function measurements predict mortality in ambulatory older men. *Eur J Clin Invest*. 2013;43(4):379-386. doi:10.1111/eci.12056.
109. Nevitt MC, Cummings SR, Hudes ES. Risk factors for injurious falls: a prospective study. *J Gerontol*. 1991;46(5):M164-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1890282>. Accessed November 9, 2017.
110. O'Loughlin JL, Robitaille Y, Boivin JF, Suissa S. Incidence of and risk factors for falls and injurious falls among the community-dwelling elderly. *Am J Epidemiol*. 1993;137(3):342-354.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8452142>. Accessed November 9, 2017.
111. Close J, Ellis M, Hooper R, Glucksman E, Jackson S, Swift C. Prevention of falls in the elderly trial (PROFET): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 1999;353(9147):93-97. doi:10.1016/S0140-6736(98)06119-4.
 112. Kannus P, Sievänen H, Palvanen M, Järvinen T, Parkkari J. Prevention of falls and consequent injuries in elderly people. *Lancet*. 2005;366(9500):1885-1893. doi:10.1016/S0140-6736(05)67604-0.
 113. Tinetti ME. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 1986;34(2):119-126. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3944402>. Accessed November 9, 2017.
 114. Moniz-Pereira V, Carnide F, Machado M, Andre H, Veloso AP. Falls in Portuguese older people: procedures and preliminary results of the study Biomechanics of Locomotion in the Elderly. *Acta Reumatol Port*. 37(4):324-332. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24126424>. Accessed November 9, 2017.
 115. Kuo H-K, Yang CCH, Yu Y-H, Tsai K-T, Chen C-Y. Gender-specific association between self-reported sleep duration and falls in high-functioning older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65(2):190-196. doi:10.1093/gerona/glp143.
 116. Latimer Hill E, Cumming RG, Lewis R, Carrington S, Le Couteur DG. Sleep disturbances and falls in older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(1):62-66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17301039>. Accessed November 9, 2017.
 117. Gielen AC, McDonald EM, Shields W. Unintentional home injuries across the life span: problems and solutions. *Annu Rev Public Health*. 2015;36(1):231-253. doi:10.1146/annurev-publhealth-031914-122722.
 118. Rubenstein LZ. Falls in older people: epidemiology, risk factors and strategies for prevention. *Age Ageing*. 2006;35(suppl_2):ii37-ii41. doi:10.1093/ageing/afl084.
 119. Isaranuwatthai W, Perdrizet J, Markle-Reid M, Hoch JS. Cost-effectiveness analysis of a multifactorial fall prevention intervention in older home care clients at risk for falling. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):199. doi:10.1186/s12877-017-0599-9.
 120. Pfortmueller CA, Lindner G, Exadaktylos AK. Reducing fall risk in the elderly: risk factors and fall prevention, a systematic review. *Minerva Med*. 2014;105(4):275-281. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24867188>. Accessed October 9, 2017.

121. Balzer K, Bremer M, Schramm S, Lühmann D, Raspe H. Falls prevention for the elderly. *GMS Health Technol Assess*. 2012;8:Doc01. doi:10.3205/hta000099.
122. Conroy S, Kendrick D, Harwood R, et al. A multicentre randomised controlled trial of day hospital-based falls prevention programme for a screened population of community-dwelling older people at high risk of falls. *Age Ageing*. 2010;39(6):704-710. doi:10.1093/ageing/afq096.
123. Sherrington C, Whitney JC, Lord SR, Herbert RD, Cumming RG, Close JCT. Effective exercise for the prevention of falls: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(12):2234-2243. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.02014.x.
124. Wang E, Nyberg SK, Hoff J, et al. Impact of maximal strength training on work efficiency and muscle fiber type in the elderly: Implications for physical function and fall prevention. *Exp Gerontol*. 2017;91:64-71. doi:10.1016/j.exger.2017.02.071.
125. Sosnoff JJ, Finlayson M, McAuley E, Morrison S, Motl RW. Home-based exercise program and fall-risk reduction in older adults with multiple sclerosis: phase 1 randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2014;28(3):254-263. doi:10.1177/0269215513501092.
126. Toftthagen C, Visovsky C, Berry DL. Strength and balance training for adults with peripheral neuropathy and high risk of fall: current evidence and implications for future research. *Oncol Nurs Forum*. 2012;39(5):E416-24. doi:10.1188/12.ONF.E416-E424.
127. Ram S, Seirawan H, Kumar SKS, Clark GT. Prevalence and impact of sleep disorders and sleep habits in the United States. *Sleep Breath*. 2010;14(1):63-70. doi:10.1007/s11325-009-0281-3.
128. Flemons WW. Clinical practice. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2002;347(7):498-504. doi:10.1056/NEJMc012849.
129. Caples SM, Wolk R, Somers VK. Influence of cardiac function and failure on sleep-disordered breathing: evidence for a causative role. *J Appl Physiol*. 2005;99(6):2433-2439. doi:10.1152/jappphysiol.00676.2005.
130. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation*. 2003;107(13):1822-1826. doi:10.1161/01.CIR.0000061758.05044.64.
131. Malhotra A, Owens RL. What is central sleep apnea? *Respir Care*. 2010;55(9):1168-1178. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20799999>. Accessed November 9, 2017.
132. Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central Sleep Apnea. *Chest*. 2007;131(2):595-607. doi:10.1378/chest.06.2287.

133. Drazen JM. Sleep apnea syndrome. *N Engl J Med.* 2002;346(6):390. doi:10.1056/NEJM200202073460602.
134. Eckert DJ, Malhotra A, Jordan AS. Mechanisms of Apnea. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;51(4):313-323. doi:10.1016/j.pcad.2008.02.003.
135. Bradley TD, Brown IG, Grossman RF, et al. Pharyngeal size in snorers, nonsnorers, and patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 1986;315(21):1327-1331.
136. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12150313>. Accessed November 9, 2017.
137. Wellman A, Jordan AS, Malhotra A, et al. Ventilatory Control and Airway Anatomy in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(11):1225-1232. doi:10.1164/rccm.200404-510OC.
138. 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. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.902452.
139. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep.* 1999;22(5):667-689. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10450601>. Accessed November 9, 2017.
140. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders.* 2nd ed. Westchester, Illinois; 2005.
141. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, et al. 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. doi:10.1164/rccm.200208-866OC.
142. Kapur V, Strohl KP, Redline S, Iber C, O'Connor G, Nieto J. Underdiagnosis of sleep apnea syndrome in U.S. communities. *Sleep Breath.* 2002;6(2):49-54. doi:10.1007/s11325-002-0049-5.
143. Costa LE, Uchôa CHG, Harmon RR, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Potential underdiagnosis of obstructive sleep apnoea in the cardiology outpatient setting. *Heart.* 2015;101(16):1288-1292. doi:10.1136/heartjnl-2014-307276.
144. Fuhrman C, Fleury B, Nguyễn X-L, Delmas M-C. Symptoms of sleep apnea syndrome: High

- prevalence and underdiagnosis in the French population. *Sleep Med.* 2012;13(7):852-858. doi:10.1016/j.sleep.2012.04.005.
145. Guerrero A, Embid C, Isetta V, et al. Management of sleep apnea without high pretest probability or with comorbidities by three nights of portable sleep monitoring. *Sleep.* 2014;37(8):1363-1373. doi:10.5665/sleep.3932.
146. 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. doi:10.1164/rccm.200308-1124PP.
147. Berry R, Budhiraja R, Gottlieb D, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med.* 2012;8(5):597-619. doi:10.5664/jcsm.2172.
148. Bjorvatn B, Lehmann S, Gulati S, Aurlien H, Pallesen S, Saxvig IW. Prevalence of excessive sleepiness is higher whereas insomnia is lower with greater severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2015;19(4):1387-1393. doi:10.1007/s11325-015-1155-5.
149. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-545. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1798888>. Accessed November 9, 2017.
150. Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna Barreto SS, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2009;35(9):877-883. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19820814>. Accessed November 9, 2017.
151. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7494915>. Accessed November 9, 2017.
152. Ghiassi R, Murphy K, Cummin AR, Partridge MR. Developing a pictorial Epworth Sleepiness Scale. *Thorax.* 2011;66(2):97-100. doi:10.1136/thx.2010.136879.
153. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, et al. STOP Questionnaire. *Anesthesiology.* 2008;108(5):812-821. doi:10.1097/ALN.0b013e31816d83e4.
154. Chung F, Subramanyam R, Liao P, Sasaki E, Shapiro C, Sun Y. High STOP-Bang score indicates

- a high probability of obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth.* 2012;108(5):768-775. doi:10.1093/bja/aes022.
155. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25189946>. Accessed November 9, 2017.
156. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(3):479-504. doi:10.5664/jcsm.6506.
157. Qaseem A, Dallas P, Owens DK, et al. Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2014;161(3):210. doi:10.7326/M12-3187.
158. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med.* 2007;3(7):737-747. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18198809>. Accessed November 9, 2017.
159. Norman MB, Middleton S, Erskine O, Middleton PG, Wheatley JR, Sullivan CE. Validation of the Sonomat: a contactless monitoring system used for the diagnosis of sleep disordered breathing. *Sleep.* 2014;37(9):1477-1487. doi:10.5665/sleep.3996.
160. Park DY, Kim HJ, Kim C-H, et al. Reliability and validity testing of automated scoring in obstructive sleep apnea diagnosis with the Embletta X100. *Laryngoscope.* 2015;125(2):493-497. doi:10.1002/lary.24878.
161. Cairns A, Wickwire E, Schaefer E, Nyanjom D. A pilot validation study for the NOX T3TM portable monitor for the detection of OSA. *Sleep Breath.* 2014;18(3):609-614. doi:10.1007/s11325-013-0924-2.
162. Driver HS, Pereira EJ, Bjerring K, et al. Validation of the MediByte® type 3 portable monitor compared with polysomnography for screening of obstructive sleep apnea. *Can Respir J.* 18(3):137-143. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21766076>. Accessed November 9, 2017.
163. Ng SSS, Chan T-O, To K-W, et al. Validation of Embletta portable diagnostic system for identifying patients with suspected obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS). *Respirology.* 2010;15(2):336-342. doi:10.1111/j.1440-1843.2009.01697.x.

164. Santos-Silva R, Sartori DE, Truksinas V, et al. Validation of a portable monitoring system for the diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2009;32(5):629-636. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19480230>. Accessed November 9, 2017.
165. El Shayeb M, Topfer L-A, Stafinski T, Pawluk L, Menon D. Diagnostic accuracy of level 3 portable sleep tests versus level 1 polysomnography for sleep-disordered breathing: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2014;186(1):E25-51. doi:10.1503/cmaj.130952.
166. de Oliveira ACT, Martinez D, Vasconcelos LFT, et al. Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Its Outcomes With Home Portable Monitoring. *Chest*. 2009;135(2):330-336. doi:10.1378/chest.08-1859.
167. 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(17):1230-1235. doi:10.1056/NEJM199304293281704.
168. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006-1014. doi:10.1093/aje/kws342.
169. Parati G, Lombardi C, Narkiewicz K. Sleep apnea: epidemiology, pathophysiology, and relation to cardiovascular risk. *AJP Regul Integr Comp Physiol*. 2007;293(4):R1671-R1683. doi:10.1152/ajpregu.00400.2007.
170. Punjabi NM. The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):136-143. doi:10.1513/pats.200709-155MG.
171. Udawadia ZF, Doshi A V, Lonkar SG, Singh CI. Prevalence of sleep-disordered breathing and sleep apnea in middle-aged urban Indian men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(2):168-173. doi:10.1164/rccm.200302-265OC.
172. Kim J, In K, Kim J, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(10):1108-1113. doi:10.1164/rccm.200404-519OC.
173. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 Pt 1):685-689. doi:10.1164/ajrccm.163.3.2005065.
174. Phillipson EA. Sleep apnea--a major public health problem. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1271-1273. doi:10.1056/NEJM199304293281712.

175. Senaratna C V., Perret JL, Lodge CJ, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev.* July 2016. doi:10.1016/j.smrv.2016.07.002.
176. Nadeem R, Singh M, Nida M, et al. Effect of Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome on Lipid Profile: A Meta-Regression Analysis. *J Clin Sleep Med.* May 2014. doi:10.5664/jcsm.3690.
177. Barcelo A, Pierola J, de la Pena M, et al. Free fatty acids and the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2011;37(6):1418-1423. doi:10.1183/09031936.00050410.
178. Bucks RS, Olaithe M, Eastwood P. Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: a meta-review. *Respirology.* 2013;18(1):61-70. doi:10.1111/j.1440-1843.2012.02255.x.
179. Edwards KM, Kamat R, Tomfohr LM, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Obstructive sleep apnea and neurocognitive performance: the role of cortisol. *Sleep Med.* 2014;15(1):27-32. doi:10.1016/j.sleep.2013.08.789.
180. Jackson ML, Howard ME, Barnes M. Cognition and daytime functioning in sleep-related breathing disorders. *Prog Brain Res.* 2011;190:53-68. doi:10.1016/B978-0-444-53817-8.00003-7.
181. Gupta MA, Simpson FC. Obstructive Sleep Apnea and Psychiatric Disorders: A Systematic Review. *J Clin Sleep Med.* 2015;11(2):165-175. doi:10.5664/jcsm.4466.
182. Guglielmi O, Jurado-Gámez B, Gude F, Buéla-Casal G. Job stress, burnout, and job satisfaction in sleep apnea patients. *Sleep Med.* 2014;15(9):1025-1030. doi:10.1016/j.sleep.2014.05.015.
183. Liu L, Kang R, Zhao S, et al. Sexual Dysfunction in Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med.* 2015;12(10):1992-2003. doi:10.1111/jsm.12983.
184. de Mello MT, Narciso FV, Tufik S, et al. Sleep disorders as a cause of motor vehicle collisions. *Int J Prev Med.* 2013;4(3):246-257. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23626880>. Accessed November 10, 2017.
185. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Continuous positive airway pressure reduces risk of motor vehicle crash among drivers with obstructive sleep apnea: systematic review and meta-analysis. *Sleep.* 2010;33(10):1373-1380. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21061860>. Accessed September 6, 2017.
186. Chobanian A V, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report.

- JAMA*. 2003;289(19):2560-2572. doi:10.1001/jama.289.19.2560.
187. Silverberg DS, Oksenberg A. Are sleep-related breathing disorders important contributing factors to the production of essential hypertension? *Curr Hypertens Rep*. 2001;3(3):209-215. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11353571>. Accessed November 10, 2017.
 188. Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP, et al. Characteristics and Predictors of Obstructive Sleep Apnea in Patients With Systemic Hypertension. *Am J Cardiol*. 2010;105(8):1135-1139. doi:10.1016/j.amjcard.2009.12.017.
 189. Calhoun DA, Harding SM. Sleep and hypertension. *Chest*. 2010;138(2):434-443. doi:10.1378/chest.09-2954.
 190. Young T, Peppard P, Palta M, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med*. 157(15):1746-1752. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9250236>. Accessed September 12, 2017.
 191. 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. doi:10.1056/NEJM200005113421901.
 192. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10770144>. Accessed September 12, 2017.
 193. de Abreu-Silva EO, Beltrami-Moreira M. Sleep apnea: an underestimated cause of resistant hypertension. *Curr Hypertens Rev*. 2014;10(1):2-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25392136>. Accessed September 12, 2017.
 194. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, et al. Obstructive sleep apnea syndrome as a cause of resistant hypertension. *Hypertens Res*. 2014;37(7):601-613. doi:10.1038/hr.2014.80.
 195. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2011;58(5):811-817. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179788.
 196. Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, et al. Obstructive Sleep Apnea and Resistant HypertensionA Case-Control Study. *CHEST J*. 2007;132(6):1858-1862.
 197. Gus M, Goncalves SC, Martinez D, et al. Risk for Obstructive Sleep Apnea by Berlin

- Questionnaire, But Not Daytime Sleepiness, Is Associated With Resistant Hypertension: A Case-control Study. *Am J Hypertens*. 2008;21(7):832-835. doi:10.1038/ajh.2008.184.
198. SHAHAR E, WHITNEY CW, REDLINE S, et al. Sleep-disordered Breathing and Cardiovascular Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(1):19-25. doi:10.1164/ajrccm.163.1.2001008.
199. Baranchuk A. Sleep apnea, cardiac arrhythmias, and conduction disorders. *J Electrocardiol*. 2012;45(5):508-512. doi:10.1016/j.jelectrocard.2012.03.003.
200. Lee C-H, Khoo S-M, Chan MY, et al. Severe Obstructive Sleep Apnea and Outcomes Following Myocardial Infarction. *J Clin Sleep Med*. December 2011. doi:10.5664/jcsm.1464.
201. Lee C-H, Khoo S-M, Tai B-C, et al. Obstructive sleep apnea in patients admitted for acute myocardial infarction. Prevalence, predictors, and effect on microvascular perfusion. *Chest*. 2009;135(6):1488-1495. doi:10.1378/chest.08-2336.
202. Capampangan DJ, Wellik KE, Parish JM, et al. Is obstructive sleep apnea an independent risk factor for stroke? A critically appraised topic. *Neurologist*. 2010;16(4):269-273. doi:10.1097/NRL.0b013e3181e5a66c.
203. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, et al. Sleep-Disordered Breathing and Mortality: A Prospective Cohort Study. Patel A, ed. *PLoS Med*. 2009;6(8):e1000132. doi:10.1371/journal.pmed.1000132.
204. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, et al. Sleep Apnea. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(7):841-858. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.069.
205. Akerstedt T, Nilsson PM. Sleep as restitution: an introduction. *J Intern Med*. 2003;254(1):6-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12823638>. Accessed November 10, 2017.
206. Kong J, Shepel PN, Holden CP, Mackiewicz M, Pack AI, Geiger JD. Brain glycogen decreases with increased periods of wakefulness: implications for homeostatic drive to sleep. *J Neurosci*. 2002;22(13):5581-5587. doi:20026500.
207. Basheer R, Strecker RE, Thakkar MM, McCarley RW. Adenosine and sleep-wake regulation. *Prog Neurobiol*. 2004;73(6):379-396. doi:10.1016/j.pneurobio.2004.06.004.
208. Youngstedt SD, Kripke DF. Long sleep and mortality: rationale for sleep restriction. *Sleep Med Rev*. 2004;8(3):159-174. doi:10.1016/j.smr.2003.10.002.
209. Tamakoshi A, Ohno Y, JACC Study Group. Self-reported sleep duration as a predictor of all-cause

- mortality: results from the JACC study, Japan. *Sleep*. 2004;27(1):51-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998237>. Accessed November 10, 2017.
210. Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL, Klauber MR, Marler MR. Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(2):131-136. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11825133>. Accessed November 10, 2017.
211. Mallon L, Broman JE, Hetta J. Sleep complaints predict coronary artery disease mortality in males: a 12-year follow-up study of a middle-aged Swedish population. *J Intern Med*. 2002;251(3):207-216. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11886479>. Accessed November 10, 2017.
212. Marshall NS, Wong KKH, Cullen SRJ, Knuiaman MW, Grunstein RR. Sleep apnea and 20-year follow-up for all-cause mortality, stroke, and cancer incidence and mortality in the Busselton Health Study cohort. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(4):355-362. doi:10.5664/jcsm.3600.
213. Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Leung RS, Tomlinson G. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular events and all-cause mortality: a decade-long historical cohort study. Patel A, ed. *PLoS Med*. 2014;11(2):e1001599. doi:10.1371/journal.pmed.1001599.
214. Tuomilehto H, Gylling H, Peltonen M, et al. 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. doi:10.3945/ajcn.2010.29485.
215. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet (London, England)*. 1981;1(8225):862-865. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6112294>. Accessed November 10, 2017.
216. 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. doi:10.1016/S0140-6736(05)71141-7.
217. Sanders MH, Montserrat JM, Farre 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. doi:10.1513/pats.200709-150MG.
218. Gay P, Weaver T, Loubé D, et al. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep*. 2006;29(3):381-401. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16553025>. Accessed November 10, 2017.

219. Lynch MK, Elliott LC, Avis KT, Schwebel DC, Goodin BR. Quality of Life in Youth With Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) Treated With Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Therapy. *Behav Sleep Med*. May 2017;1-8. doi:10.1080/15402002.2017.1326918.
220. Batool-Anwar S, Goodwin JL, Kushida CA, et al. Impact of continuous positive airway pressure (CPAP) on quality of life in patients with obstructive sleep apnea (OSA). *J Sleep Res*. 2016;25(6):731-738. doi:10.1111/jsr.12430.
221. Yang M-C, Huang Y-C, Lan C-C, Wu Y-K, Huang K-F. Beneficial Effects of Long-Term CPAP Treatment on Sleep Quality and Blood Pressure in Adherent Subjects With Obstructive Sleep Apnea. *Respir Care*. 2015;60(12):1810-1818. doi:10.4187/respcare.04199.
222. George CF. Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP. *Thorax*. 2001;56(7):508-512. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11413347>. Accessed September 6, 2017.
223. 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. doi:10.1007/s11325-012-0702-6.
224. Aloia MS. Understanding the problem of poor CPAP adherence. *Sleep Med Rev*. 2011;15(6):341-342. doi:10.1016/j.smrv.2011.04.002.
225. Chai-Coetzer CL, Luo Y-M, Antic NA, et al. Predictors of long-term adherence to continuous positive airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnea and cardiovascular disease in the SAVE study. *Sleep*. 2013;36(12):1929-1937. doi:10.5665/sleep.3232.
226. Campos-Rodriguez F, Peña-Griñan N, Reyes-Nuñez N, et al. Mortality in Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Patients Treated With Positive Airway Pressure. *Chest*. 2005;128(2):624-633. doi:10.1378/chest.128.2.624.
227. Tarasiuk A, Reznor G, Greenberg-Dotan S, Reuveni H. Financial incentive increases CPAP acceptance in patients from low socioeconomic background. Frasch MG, ed. *PLoS One*. 2012;7(3):e33178. doi:10.1371/journal.pone.0033178.
228. Varounis C, Katsi V, Kallikazaros IE, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014;175(1):195-198. doi:10.1016/j.ijcard.2014.04.240.
229. Iftikhar IH, Bittencourt L, Youngstedt SD, et al. Comparative efficacy of CPAP, MADs, exercise-training, and dietary weight loss for sleep apnea: a network meta-analysis. *Sleep Med*. 2017;30:7-

14. doi:10.1016/j.sleep.2016.06.001.
230. Feldstein CA. Blood pressure effects of CPAP in nonresistant and resistant hypertension associated with OSA: A systematic review of randomized clinical trials. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(4):337-346. doi:10.3109/10641963.2016.1148156.
231. Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, de la Cruz-Moron I, Almeida-Gonzalez C, Catalan-Serra P, Montserrat JM. Cardiovascular Mortality in Women With Obstructive Sleep Apnea With or Without Continuous Positive Airway Pressure Treatment. *Ann Intern Med*. 2012;156(2):115. doi:10.7326/0003-4819-156-2-201201170-00006.
232. Jennum P, Tønnesen P, Ibsen R, Kjellberg J. All-cause mortality from obstructive sleep apnea in male and female patients with and without continuous positive airway pressure treatment: a registry study with 10 years of follow-up. *Nat Sci Sleep*. 2015;7:43-50. doi:10.2147/NSS.S75166.
233. Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea with oral appliances. American Sleep Disorders Association. *Sleep*. 1995;18(6):511-513. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7481422>. Accessed November 10, 2017.
234. Hoffstein V. Review of oral appliances for treatment of sleep-disordered breathing. *Sleep Breath*. 2007;11(1):1-22. doi:10.1007/s11325-006-0084-8.
235. Schmidt-Nowara W, Lowe A, Wiegand L, Cartwright R, Perez-Guerra F, Menn S. Oral appliances for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep*. 1995;18(6):501-510. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7481421>. Accessed November 10, 2017.
236. Rose EC, Barthlen 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11941341>. Accessed November 10, 2017.
237. 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. doi:10.1111/resp.12140.
238. Phillips CL, Grunstein RR, Darendeliler MA, et al. Health outcomes of continuous positive airway pressure versus oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(8):879-887. doi:10.1164/rccm.201212-2223OC.
239. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol*. 2005;99(4):1592-1599. doi:10.1152/jappphysiol.00587.2005.

240. Davies RJ, Ali NJ, Stradling JR. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax*. 1992;47(2):101-105. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1549815>. Accessed November 10, 2017.
241. Dempsey JA, Skatrud JB, Jacques AJ, et al. Anatomic determinants of sleep-disordered breathing across the spectrum of clinical and nonclinical male subjects. *Chest*. 2002;122(3):840-851. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12226022>. Accessed November 10, 2017.
242. Young T, Shahar E, Nieto FJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2002;162(8):893-900. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11966340>. Accessed November 10, 2017.
243. Kim AM, Keenan BT, Jackson N, et al. Tongue Fat and its Relationship to Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*. 2014;37(10):1639-1648. doi:10.5665/sleep.4072.
244. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000;284(23):3015-3021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11122588>. Accessed November 10, 2017.
245. Tuomilehto H, Seppä J, Uusitupa M. Obesity and obstructive sleep apnea – Clinical significance of weight loss. *Sleep Med Rev*. 2013;17(5):321-329. doi:10.1016/j.smrv.2012.08.002.
246. Tuomilehto H, Seppä J, Uusitupa M, et al. The impact of weight reduction in the prevention of the progression of obstructive sleep apnea: an explanatory analysis of a 5-year observational follow-up trial. *Sleep Med*. 2014;15(3):329-335. doi:10.1016/j.sleep.2013.11.786.
247. Araghi MH, Chen Y-F, Jagielski A, et al. Effectiveness of lifestyle interventions on obstructive sleep apnea (OSA): systematic review and meta-analysis. *Sleep*. 2013;36(10):1553-62, 1562A-1562E. doi:10.5665/sleep.3056.
248. Khan A, King WC, Patterson EJ, et al. Assessment of Obstructive Sleep Apnea in Adults Undergoing Bariatric Surgery in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery-2 (LABS-2) Study. *J Clin Sleep Med*. January 2013. doi:10.5664/jcsm.2332.
249. Rasmussen JJ, Fuller WD, Ali MR. Sleep apnea syndrome is significantly underdiagnosed in bariatric surgical patients. *Surg Obes Relat Dis*. 2012;8(5):569-573. doi:10.1016/j.soard.2011.06.021.
250. Greenburg DL, Lettieri CJ, Eliasson AH. Effects of Surgical Weight Loss on Measures of Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis. *Am J Med*. 2009;122(6):535-542. doi:10.1016/j.amjmed.2008.10.037.

251. Peromaa-Haavisto P, Tuomilehto H, Kössi J, et al. Obstructive sleep apnea: the effect of bariatric surgery after 12 months. A prospective multicenter trial. *Sleep Med.* 2017;35:85-90. doi:10.1016/j.sleep.2016.12.017.
252. Maciejewski ML, Arterburn DE. Cost-effectiveness of bariatric surgery. *JAMA.* 2013;310(7):742-743. doi:10.1001/jama.2013.276131.
253. Murphy MH, McNeilly AM, Murtagh EM. Session 1: Public health nutrition Physical activity prescription for public health. *Proc Nutr Soc.* 2010;69(1):178. doi:10.1017/S0029665109991741.
254. Buman M, King A. Exercise as a treatment to enhance sleep. *Am J Lifestyle Med.* 2010;4(6):500-514.
255. Gary R, Lee SYS. Physical function and quality of life in older women with diastolic heart failure: effects of a progressive walking program on sleep patterns. *Prog Cardiovasc Nurs.* 2007;22(2):72-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17541316>. Accessed November 10, 2017.
256. Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, et al. Relationship between Overnight Rostral Fluid Shift and Obstructive Sleep Apnea in Nonobese Men. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(3):241-246. doi:10.1164/rccm.200807-1076OC.
257. Peppard PE, Young T. Exercise and sleep-disordered breathing: an association independent of body habitus. *Sleep.* 2004;27(3):480-484. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15164902>. Accessed September 15, 2017.
258. Awad KM, Malhotra A, Barnet JH, Quan SF, Peppard PE. Exercise Is Associated with a Reduced Incidence of Sleep-disordered Breathing. *Am J Med.* 2012;125(5):485-490. doi:10.1016/j.amjmed.2011.11.025.
259. da Silva RP, Martinez D, Pedroso MM, et al. Exercise, Occupational Activity, and Risk of Sleep Apnea: A Cross-Sectional Study. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(2):197-204. doi:10.5664/jcsm.6446.
260. Uçok K, Aycicek A, Sezer M, et al. Aerobic and Anaerobic Exercise Capacities in Obstructive Sleep Apnea and Associations with Subcutaneous Fat Distributions. *Lung.* 2009;187(1):29-36. doi:10.1007/s00408-008-9128-0.
261. Vanhecke TE, Franklin BA, Zalesin KC, et al. Cardiorespiratory fitness and obstructive sleep apnea syndrome in morbidly obese patients. *Chest.* 2008;134(3):539-545. doi:10.1378/chest.08-0567.
262. Rizzi CF, Cintra F, Mello-Fujita L, et al. Does Obstructive Sleep Apnea Impair the Cardiopulmonary Response to Exercise? *Sleep.* 2013;36(4):547-553. doi:10.5665/sleep.2542.

263. Innocenti Bruni G, Gigliotti F, Scano G. Obstructive sleep apnea (OSA) does not affect ventilatory and perceptual responses to exercise in morbidly obese subjects. *Respir Physiol Neurobiol.* 2012;183(3):193-200. doi:10.1016/j.resp.2012.06.029.
264. Rizzi CF, Cintra F, Risso T, et al. Exercise Capacity and Obstructive Sleep Apnea in Lean Subjects. *Chest.* 2010;137(1):109-114. doi:10.1378/chest.09-1201.
265. Servantes DM, Pelcerman A, Salvetti XM, et al. Effects of home-based exercise training for patients with chronic heart failure and sleep apnoea: a randomized comparison of two different programmes. *Clin Rehabil.* 2012;26(1):45-57. doi:10.1177/0269215511403941.
266. Kline CE, Ewing GB, Burch JB, et al. Exercise training improves selected aspects of daytime functioning in adults with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2012;8(4):357-365. doi:10.5664/jcsm.2022.
267. Sengul YS, Ozalevli S, Oztura I, Itil O, Baklan B. The effect of exercise on obstructive sleep apnea: a randomized and controlled trial. *Sleep Breath.* 2011;15(1):49-56. doi:10.1007/s11325-009-0311-1.
268. Camacho M, Certal V, Abdullatif J, et al. Myofunctional Therapy to Treat Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sleep.* 2015;38(5):669-675. doi:10.5665/sleep.4652.
269. American College of Sports Medicine WJ, Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(7):1510-1530. doi:10.1249/MSS.0b013e3181a0c95c.
270. Seeman TE, Berkman LF, Charpentier PA, Blazer DG, Albert MS, Tinetti ME. Behavioral and psychosocial predictors of physical performance: MacArthur studies of successful aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1995;50(4):M177-83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7614238>. Accessed November 10, 2017.
271. Huang G, Shi X, Davis-Brezette JA, Osness WH. Resting heart rate changes after endurance training in older adults: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc.* 2005;37(8):1381-1386. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16118586>. Accessed November 10, 2017.
272. McAuley E, Blissmer B, Marquez DX, Jerome GJ, Kramer AF, Katula J. Social Relations, Physical Activity, and Well-Being in Older Adults. *Prev Med (Baltim).* 2000;31(5):608-617. doi:10.1006/pmed.2000.0740.
273. Lemmer JT, Hurlbut DE, Martel GF, et al. Age and gender responses to strength training and

- detraining. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(8):1505-1512. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10949019>. Accessed November 10, 2017.
274. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, et al. Physical Activity and Public Health in Older Adults: Recommendation From the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation.* 2007;116(9):1094-1105. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185650.
275. Iolascon G, Di Pietro G, Gimigliano F, et al. Physical exercise and sarcopenia in older people: position paper of the Italian Society of Orthopaedics and Medicine (OrtoMed). *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2014;11(3):215-221. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25568656>. Accessed November 3, 2017.
276. Jette AM, Branch LG. The Framingham Disability Study: II. Physical disability among the aging. *Am J Public Health.* 1981;71(11):1211-1216. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7294262>. Accessed December 6, 2017.
277. Campos GER, Luecke TJ, Wendeln HK, et al. Muscular adaptations in response to three different resistance-training regimens: specificity of repetition maximum training zones. *Eur J Appl Physiol.* 2002;88(1-2):50-60. doi:10.1007/s00421-002-0681-6.
278. Siff M, Supertraining Institute. *Supertraining.*; 2003.
279. Ferri A, Scaglioni G, Pousson M, Capodaglio P, Van Hoecke J, Narici M V. Strength and power changes of the human plantar flexors and knee extensors in response to resistance training in old age. *Acta Physiol Scand.* 2003;177(1):69-78. doi:10.1046/j.1365-201X.2003.01050.x.
280. Häkkinen K, Kraemer WJ, Newton RU, Alen M. Changes in electromyographic activity, muscle fibre and force production characteristics during heavy resistance/power strength training in middle-aged and older men and women. *Acta Physiol Scand.* 2001;171(1):51-62. doi:10.1046/j.1365-201X.2001.00781.x.
281. Fiatarone MA, Marks EC, Ryan ND, Meredith CN, Lipsitz LA, Evans WJ. High-intensity strength training in nonagenarians. Effects on skeletal muscle. *JAMA.* 1990;263(22):3029-3034. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2342214>. Accessed November 10, 2017.
282. Izquierdo M, Häkkinen K, Ibañez J, et al. Effects of strength training on muscle power and serum hormones in middle-aged and older men. *J Appl Physiol.* 2001;90(4):1497-1507. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11247952>. Accessed November 9, 2017.
283. Welle S, Bhatt K, Shah B, Thornton C. Insulin-like growth factor-1 and myostatin mRNA

- expression in muscle: comparison between 62-77 and 21-31 yr old men. *Exp Gerontol.* 2002;37(6):833-839. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12175483>. Accessed November 9, 2017.
284. Earles DR, Judge JO, Gunnarsson OT. Velocity training induces power-specific adaptations in highly functioning older adults. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001;82(7):872-878. doi:10.1053/apmr.2001.23838.
285. Fielding RA, LeBrasseur NK, Cuoco A, Bean J, Mizer K, Fiatarone Singh MA. High-velocity resistance training increases skeletal muscle peak power in older women. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(4):655-662. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11982665>. Accessed November 10, 2017.
286. Newton RU, Hakkinen K, Hakkinen A, McCormick M, Volek J, Kraemer WJ. Mixed-methods resistance training increases power and strength of young and older men. *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34(8):1367-1375. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12165694>. Accessed November 10, 2017.
287. Straight CR, Lindheimer JB, Brady AO, Dishman RK, Evans EM. Effects of Resistance Training on Lower-Extremity Muscle Power in Middle-Aged and Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Sport Med.* 2016;46(3):353-364. doi:10.1007/s40279-015-0418-4.
288. Foldvari M, Clark M, Laviolette LC, et al. Association of muscle power with functional status in community-dwelling elderly women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000;55(4):M192-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10811148>. Accessed November 10, 2017.
289. Izquierdo M, Ibañez J, Gorostiaga E, et al. Maximal strength and power characteristics in isometric and dynamic actions of the upper and lower extremities in middle-aged and older men. *Acta Physiol Scand.* 1999;167(1):57-68. doi:10.1046/j.1365-201x.1999.00590.x.
290. Metter EJ, Conwit R, Tobin J, Fozard JL. Age-associated loss of power and strength in the upper extremities in women and men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1997;52(5):B267-76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9310077>. Accessed November 10, 2017.
291. Klein CS, Marsh GD, Petrella RJ, Rice CL. Muscle fiber number in the biceps brachii muscle of young and old men. *Muscle Nerve.* 2003;28(1):62-68. doi:10.1002/mus.10386.
292. Powers SK, Howley ET. Músculo esquelético: Estrutura e função. In: *Fisiologia Do Exercício.* 1ª ed. Barueri, SP; 2000:125-150.

293. Häkkinen K, Häkkinen A. Neuromuscular adaptations during intensive strength training in middle-aged and elderly males and females. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 35(3):137-147. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7649060>. Accessed November 11, 2017.
294. Kamen G, Knight CA. Training-related adaptations in motor unit discharge rate in young and older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004;59(12):1334-1338. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15699535>. Accessed November 11, 2017.
295. Reeves ND, Maganaris CN, Narici M V. Effect of strength training on human patella tendon mechanical properties of older individuals. *J Physiol.* 2003;548(Pt 3):971-981. doi:10.1113/jphysiol.2002.035576.
296. Reeves ND, Narici M V, Maganaris CN. In vivo human muscle structure and function: adaptations to resistance training in old age. *Exp Physiol.* 2004;89(6):675-689. doi:10.1113/expphysiol.2004.027797.
297. Häkkinen K, Alen M, Kallinen M, Newton RU, Kraemer WJ. Neuromuscular adaptation during prolonged strength training, detraining and re-strength-training in middle-aged and elderly people. *Eur J Appl Physiol.* 2000;83(1):51-62. doi:10.1007/s004210000248.
298. Macaluso A, De Vito G, Felici F, Nimmo MA. Electromyogram changes during sustained contraction after resistance training in women in their 3rd and 8th decades. *Eur J Appl Physiol.* 2000;82(5-6):418-424. doi:10.1007/s004210000212.
299. Martel GF, Roth SM, Ivey FM, et al. Age and sex affect human muscle fibre adaptations to heavy-resistance strength training. *Exp Physiol.* 2006;91(2):457-464. doi:10.1113/expphysiol.2005.032771.
300. Roth SM, Ivey FM, Martel GF, et al. Muscle size responses to strength training in young and older men and women. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(11):1428-1433. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11890579>. Accessed November 10, 2017.
301. Hunter GR, McCarthy JP, Bamman MM. Effects of resistance training on older adults. *Sports Med.* 2004;34(5):329-348. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15107011>. Accessed November 9, 2017.
302. Campbell WW, Crim MC, Young VR, Evans WJ. Increased energy requirements and changes in body composition with resistance training in older adults. *Am J Clin Nutr.* 1994;60(2):167-175. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8030593>. Accessed November 9, 2017.
303. Hunter GR, Bryan DR, Wetzstein CJ, Zuckerman PA, Bamman MM. Resistance training and intra-

- abdominal adipose tissue in older men and women. *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34(6):1023-1028. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12048332>. Accessed November 9, 2017.
304. Ibañez J, Izquierdo M, Argüelles I, et al. Twice-weekly progressive resistance training decreases abdominal fat and improves insulin sensitivity in older men with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(3):662-667. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15735205>. Accessed November 9, 2017.
305. Cannon J, Kay D, Tarpenning KM, Marino FE. Comparative effects of resistance training on peak isometric torque, muscle hypertrophy, voluntary activation and surface EMG between young and elderly women. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2007;27(2):91-100. doi:10.1111/j.1475-097X.2007.00719.x.
306. Nogueira W, Gentil P, Mello S, Oliveira R, Bezerra A, Bottaro M. Effects of Power Training on Muscle Thickness of Older Men. *Int J Sports Med.* 2009;30(3):200-204. doi:10.1055/s-0028-1104584.
307. Cadore EL, Pinto RS, Lhullier FLR, et al. Physiological Effects of Concurrent Training in Elderly Men. *Int J Sports Med.* 2010;31(10):689-697. doi:10.1055/s-0030-1261895.
308. Kraemer WJ, Häkkinen K, Newton RU, et al. Effects of heavy-resistance training on hormonal response patterns in younger vs. older men. *J Appl Physiol.* 1999;87(3):982-992. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10484567>. Accessed November 11, 2017.
309. Ferrari R, Fuchs SC, Kruel LFM, et al. Effects of Different Concurrent Resistance and Aerobic Training Frequencies on Muscle Power and Muscle Quality in Trained Elderly Men: A Randomized Clinical Trial. *Aging Dis.* 2016;7(6):697-704. doi:10.14336/AD.2016.0504.
310. Kelley GA. Exercise and regional bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analytic review of randomized trials. *Am J Phys Med Rehabil.* 77(1):76-87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9482383>. Accessed November 10, 2017.
311. Kelley GA, Kelley KS, Kohrt WM. Exercise and bone mineral density in men: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone.* 2013;53(1):103-111. doi:10.1016/j.bone.2012.11.031.
312. Wolff I, van Croonenborg JJ, Kemper HC, Kostense PJ, Twisk JW. The effect of exercise training programs on bone mass: a meta-analysis of published controlled trials in pre- and postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 1999;9(1):1-12. doi:10.1007/s001980050109.
313. Zhao R, Zhang M, Zhang Q. The Effectiveness of Combined Exercise Interventions for Preventing Postmenopausal Bone Loss: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Orthop Sport Phys Ther.*

- 2017;47(4):241-251. doi:10.2519/jospt.2017.6969.
314. Xu J, Lombardi G, Jiao W, Banfi G. Effects of Exercise on Bone Status in Female Subjects, from Young Girls to Postmenopausal Women: An Overview of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Sport Med.* 2016;46(8):1165-1182. doi:10.1007/s40279-016-0494-0.
315. Wen CP, Wai JPM, Tsai MK, et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet.* 2011;378(9798):1244-1253. doi:10.1016/S0140-6736(11)60749-6.
316. Lear SA, Hu W, Rangarajan S, et al. The effect of physical activity on mortality and cardiovascular disease in 130 000 people from 17 high-income, middle-income, and low-income countries: the PURE study. *Lancet.* September 2017. doi:10.1016/S0140-6736(17)31634-3.