



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Apneia do Sono no Idoso

Josefina Fernandes Vieira

MAIO 2017



TRABALHO FINAL
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Apneia do Sono no Idoso

Josefina Fernandes Vieira

Orientador: Dr. Marco António Alveirinho Cabrita Simão

MAIO 2017

RESUMO

O envelhecimento da população mundial e o aumento da prevalência da apneia do sono com a idade tornam imperativo compreender as especificidades desta doença no idoso. Não parece haver um mecanismo específico que justifique o elevado número de casos de apneia do sono na velhice. A apresentação clínica deste distúrbio respiratório do sono no idoso é frequentemente atípica, passando por noctúria, compromisso cognitivo e repercussões nas actividades de vida diária, com menor sonolência e impacto na qualidade de vida. A apneia do sono tem consequências cardiovasculares, cognitivas e psiquiátricas, aparentemente com menor efeito na morbimortalidade cardiovascular comparativamente a doentes mais novos. O diagnóstico de apneia do sono no idoso deve ser feito com polissonografia e a terapêutica recomendada passa por alterações comportamentais e ventiloterapia. O tratamento com CPAP (*continuous positive airway pressure*) tem vários efeitos benéficos e diminui a utilização dos cuidados de saúde e custos inerentes. Desta forma, é fundamental aumentar o conhecimento sobre a apneia do sono no idoso a fim de criar *guidelines* que tenham em consideração as particularidades desta população.

Palavras-chave: idosos, apneia do sono, SAOS, DRS, CPAP

ABSTRACT

World population ageing and sleep apnea increasing prevalence with age make it imperative to understand this disease's specificities in the elderly. It does not seem to be a specific mechanism that justifies the high number of sleep apnea cases in old age. This respiratory disorder's clinic presentation is frequently atypical in elderly, including nocturia, cognitive impairment and daily life activities repercussions, with less somnolence and impact on quality of life. Sleep apnea has cardiovascular, cognitive and psychiatric consequences, apparently with less effect on cardiovascular morbidity and mortality comparatively to younger patients. Sleep apnea in the elderly should be diagnosed with polysomnography and the recommended therapy includes behavioral changes and ventilotherapy. CPAP (*continuous positive airway pressure*) treatment has multiple beneficial effects and decreases health care utilization and inherent costs. So it is fundamental to increase the knowledge about sleep apnea in the elderly in order to create guidelines which take into consideration this population's particularities.

Key words: elderly, sleep apnea, OSA, SDB, CPAP

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

ÍNDICE

1. Introdução.....	4
2. Epidemiologia.....	5
3. Impacto da definição de hipopneia na prevalência e classificação da SAOS	6
4. Mecanismos subjacentes.....	7
5. Apresentação clínica e impacto na qualidade de vida	10
6. Apneia do sono e doença cardiovascular.....	13
6.1. Pré-condicionamento isquêmico.....	15
7. Apneia do sono, compromisso cognitivo e perturbações psiquiátricas	16
8. Diagnóstico.....	19
9. Terapêutica	20
10. Utilização dos cuidados de saúde e custos associados	24
11. Conclusão	26
12. Agradecimentos.....	27
13. Referências	28

1. Introdução

A população idosa está a aumentar e com ela a prevalência da apneia do sono.¹ A apneia do sono é um distúrbio respiratório do sono (DRS) caracterizado pela recorrente ausência/redução do fluxo aéreo ao nível da via aérea superior, levando a hipoxémia e fragmentação do sono.²

Segundo a *American Academy of Sleep Medicine (AASM)*³, a apneia do sono é definida pela ocorrência de pelo menos 5 eventos (apneias/hipopneias) por hora de sono associada a sintomatologia nocturna/diurna ou pela ocorrência de pelo menos 15 eventos por hora de sono, mesmo na ausência de sintomas. A apneia define-se como uma redução de 90-100% do fluxo aéreo durante pelo menos 10 segundos, sendo obstrutiva quando há esforço respiratório contínuo/aumentado e central quando não há esforço respiratório. A apneia mista caracteriza-se por um período de cessação do fluxo aéreo e do esforço respiratório, seguido de um período de cessação do fluxo aéreo com aumento gradual do esforço respiratório. A hipopneia consiste numa redução igual ou superior a 30% do fluxo aéreo durante pelo menos 10 segundos, associada a diminuição da saturação de oxigénio igual ou superior a 3% ou a microdespertares.

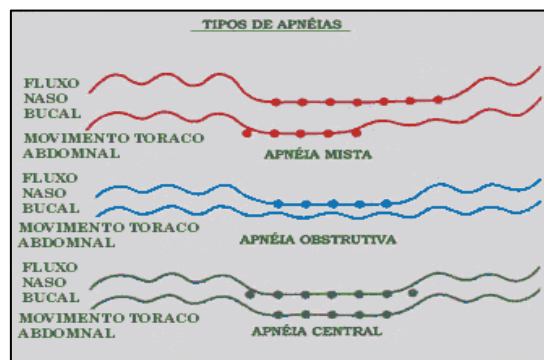


Figura 1. Fluxo oro-nasal e movimentos tóraco-abdominais nos diferentes tipos de apneia.

Fonte: <http://www.pgr.mpf.gov.br/pgr/saude/doencas/apneia.htm>

Se a apneia do sono no idoso representa uma entidade específica ou a mesma doença que em indivíduos mais novos, com algumas características específicas, é ainda pouco claro e requer investigação clínica adicional.¹ A literatura disponível sobre a apneia do sono na população idosa foi extensamente analisada com o intuito de explorar as particularidades nos mecanismos subjacentes, apresentação clínica, complicações, diagnóstico e terapêutica nesta faixa etária.

2. Epidemiologia

A população mundial tem vindo a sofrer um processo de envelhecimento e aumento de longevidade.⁴ A proporção da população mais idosa, acima dos 80 anos, também está a aumentar, levando a maior heterogeneidade dentro do próprio grupo etário.⁵

Estudos epidemiológicos têm revelado um número crescente de eventos respiratórios durante o sono na população idosa, independentemente da metodologia e amostra populacional.⁶⁻⁹ A prevalência da apneia do sono aumenta com a idade¹⁰ e situa-se entre 30-80% na população idosa, comparativamente a cerca de 4% e 2% nos homens e mulheres de meia-idade, respectivamente.¹¹

Num estudo francês¹², a prevalência da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) em indivíduos da comunidade com 68 anos alcançou os 57% e 23% da amostra apresentava um índice de apneias/hipopneias (IAH) de pelo menos 30 eventos/hora. Foi reportado que, nos doentes idosos, 24-62% sofrem de SAOS ligeira ($IAH \geq 5$) e 19-44% representam casos moderados a graves ($IAH \geq 15$).^{10,13} Segundo o *Sleep Heart Health Study*, a prevalência de DRS moderados a graves é 10% entre os 40-49 anos, atingindo 21% nos indivíduos com pelo menos 70 anos.¹⁰

Estima-se que o diagnóstico não é realizado em 82% dos homens e 93% das mulheres, o que poderá estar relacionado com a desvalorização dos sintomas e difícil acesso aos métodos diagnósticos.¹⁴ O estigma de que a SAOS é uma doença do sexo masculino, paralelamente ao facto das mulheres se queixarem menos, prejudica o diagnóstico no sexo feminino.^{15,16}

O risco, prevalência e gravidade da SAOS têm uma preponderância masculina na população em geral.¹⁷ Especula-se que a distribuição central da gordura é parcialmente responsável pela predominância do sexo masculino no desenvolvimento de SAOS, enquanto a adiposidade periférica e ausência de testosterona protegem as mulheres contra apneias obstrutivas.^{18,19} Após a menopausa, estes mecanismos protectores desaparecem e a discrepância entre géneros dilui-se.^{11,20} Isto é explicado pelas alterações hormonais, que parecem aumentar a probabilidade de incidência da SAOS²⁰ e pelas alterações fisiológicas na distribuição de gordura corporal em mulheres pós-menopáusicas, com maior deposição de gordura na metade superior do corpo.²¹

3. Impacto da definição de hipopneia na prevalência e classificação da SAOS

A definição de apneia é clara e tem-se mantido inalterada ao longo dos anos. Já a definição de hipopneia depende de vários factores, nomeadamente o grau de dessaturação de oxigénio, o grau de redução do fluxo aéreo e a ocorrência de microdespertares. Os critérios de hipopneia têm sido sucessivamente actualizados, o que se traduz em discrepâncias significativas no cálculo do IAH, com repercussões na prevalência da doença e até nas decisões terapêuticas.^{22,23}

Campos-Rodriguez et al. estudaram 939 idosos utilizando três critérios diferentes para hipopneia: redução de 30-90% do fluxo oronasal durante ≥ 10 seg seguida de (1) descida na saturação de oxihemoglobina $\geq 4\%$ – IAH_{4%}, (2) descida na saturação de oxihemoglobina $\geq 3\%$ – IAH_{3%} ou (3) descida na saturação de oxihemoglobina $\geq 3\%$ ou microdespertar – IAH_{3%M}. A prevalência de IAH ≥ 30 aumentou mais de 14% com o critério IAH_{3%M} comparativamente ao critério IAH_{4%}, sendo que este *cut-off* estava associado ao aumento do risco de morte cardiovascular nos idosos diagnosticados com os critérios IAH_{4%} e IAH_{3%}, mas não com o critério IAH_{3%M}.²⁴

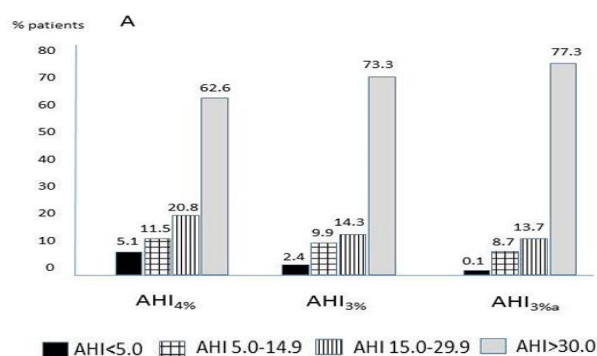


Figura 2. Classificação da gravidade da SAOS segundo três definições diferentes de hipopneia em indivíduos idosos referenciados para laboratórios de sono por suspeita de apneia do sono.²⁴

Este estudo sugere que a definição de hipopneia influencia substancialmente a prevalência e classificação da SAOS, bem como a associação ao risco de morte cardiovascular. Utilizando o critério recomendado pela AASM desde 2012 (IAH_{3%M}), um *cut-off* de 30 eventos/hora parece não ser adequado para identificar idosos com risco de morte cardiovascular aumentado.²⁴

4. Mecanismos subjacentes

Os mecanismos subjacentes à maior prevalência da apneia do sono na população idosa têm sido analisados. As funções respiratórias vão perdendo eficácia com o avançar da idade, com redução da quimiossensibilidade à hipóxia e hipercápnia e diminuição do tônus dos músculos dilatadores da via aérea superior, contribuindo para a ocorrência de SAOS.^{25,26}

White et al. relataram que o envelhecimento induz diminuição do reflexo do músculo genioglosso e que idades avançadas estão associadas a maior colapsibilidade da via aérea ao nível da faringe, independentemente do gênero e índice de massa corporal (IMC).²⁷ Paralelamente, alterações estruturais ao nível da faringe e acumulação de gordura parafaríngea reduzem o calibre da via aérea superior.²⁸ Malhotra e colegas observaram depósitos de gordura nas paredes faríngeas de vários idosos, com conseqüente compromisso do fluxo aéreo.²⁷



Figura 3. Fluxo aéreo normal e interrompido

Fonte: <http://wm3d.com.br/wp-content/uploads/2015/12/apneia-quadro.jpg>

Adicionalmente, o sono na velhice é mais fragmentado, com maior percentagem do tempo total de sono nas fases I e II, condição favorável ao desenvolvimento de instabilidade respiratória, que contribui para a elevada ocorrência de eventos centrais nesta faixa etária.²⁹

Contrariamente ao que acontece nos grupos etários mais jovens, em doentes com mais de 63 anos não parece haver correlação entre IMC e IAH.³⁰ Boutet et al. verificaram que, no idoso, o IMC e SAOS não estão associados a alterações no volume da via aérea superior supra-epiglótica, mas sim a modificações morfológicas, nomeadamente aumento da distância retropalatina e diminuição do rácio diâmetro ântero-posterior/transverso.³¹

Estes resultados vão de encontro a um estudo anterior onde foi demonstrado que a faringe de indivíduos saudáveis tem uma forma elíptica, enquanto nos doentes com SAOS é tendencialmente circular.³²

A literatura indica que a obstrução nasal está associada aos DRS³³, sendo mesmo um factor de risco independente para a SAOS.³⁴ Estudos sugerem que, na presença de obstrução nasal, há um aumento da resistência nasal e consequentemente da pressão transmural a jusante, nos segmentos colapsáveis da restante faringe.³⁵ Por outro lado, a respiração oral é um mecanismo compensatório reflexo secundário à obstrução nasal que leva à retracção posterior da língua, resultando no estreitamento do lúmen faríngeo, na diminuição do espaço retrobasilingual e numa maior oscilação e vibração do palato mole e faringe.³⁶ Estes fenómenos explicam que a obstrução nasal favoreça o aparecimento de DRS.³⁷

A obstrução pode ser causada por espessamento da mucosa/aumento da secreção de muco (ex.: rinite, sinusite, pólipos nasais), anomalias anatómicas (ex.: desvio do septo nasal, hipertrofia dos cornetos) e sensação subjetiva de fluxo insuficiente através da cavidade nasal, relacionada com a atrofia da mucosa nasal.³⁸



Figura 4. Causas de obstrução nasal

Fonte: <http://repositorio.hff.min-saude.pt/bitstream/10400.10/1092/1/RONCOPATIA2014.pdf>

No idoso, o processo de envelhecimento afecta a estrutura e função nasais, levando ao aumento do volume da cavidade intranasal. Kalmovich e colegas utilizaram a rinometria acústica para medir o volume nasal de 165 doentes (20-93 anos) e constataram que o mesmo aumentou com a idade.³⁹ Shambough⁴⁰ e Dixon⁴¹ verificaram ainda que a espessura da membrana basal do tracto respiratório superior é maior em indivíduos mais velhos.

Num estudo de 2016, Loftus et al. confirmaram que o volume intranasal aumenta com a idade e constataram ainda que este é maior nos homens comparativamente às mulheres do mesmo grupo etário, não estando relacionado com o IMC.⁴² O mecanismo patofisiológico subjacente passa pela atrofia da mucosa nasal⁴³, influenciada por factores genéticos e ambientais, tais como doenças, traumatismos e, principalmente no idoso, polimedicação.⁴⁴

Em suma, não parece existir um mecanismo fisiopatológico específico que justifique a elevada prevalência desta doença na população idosa, mas sim um conjunto de factores que contribuem para a mesma.

5. Apresentação clínica e impacto na qualidade de vida

A apresentação típica da SAOS corresponde a um doente do sexo masculino, obeso, com roncopatia, sensação de asfixia noturna, sonolência diurna excessiva (SDE), compromisso cognitivo ligeiro e história de apneias presenciadas pelo parceiro. Este quadro pode existir nos idosos⁴⁵, não obstante a apresentação da SAOS nesta faixa etária é frequentemente atípica, o que pode dificultar o diagnóstico.

Ayik e Akhan realizaram um estudo retrospectivo com 232 indivíduos para comparar as características clínicas da SAOS nos idosos (≥ 65 anos) e nos adultos de meia-idade. Verificaram que a eficácia do sono era significativamente menor no grupo idoso, enquanto as diferenças na circunferência do pescoço (CP), IMC, SDE, IAH e índices de saturação de oxigénio não eram estatisticamente significativas. Os idosos apresentaram menos roncopatia, apneias testemunhadas, sensação de sono não reparador, boca seca ao acordar, diaforese noturna, esquecimentos e nervosismo.⁴⁶

O aumento da pressão intratorácica que ocorre durante as apneias leva a maior retorno venoso e estiramento auricular, o que resulta na secreção de péptido natriurético auricular e, conseqüentemente, aumento da produção de urina.⁴⁷ Assim, a noctúria é frequente e pode ter conseqüências graves na população idosa, nomeadamente quedas, ainda que o tratamento da doença possa eliminar as disfunções urinárias.⁴⁸

Identicamente ao que acontece com os DRS, a demência é prevalente na população idosa e ambas as patologias podem coexistir.⁴⁹ O compromisso cognitivo causado pela fragmentação do sono e hipóxia intermitente pode ser erroneamente interpretado como sinal precoce de demência, havendo mesmo publicações de casos de apneias do sono graves que se apresentaram como demência.⁵⁰

Na população de meia-idade, a relação entre SAOS e obesidade está bem estabelecida.⁵¹ Alguns estudos demonstraram que a gravidade da doença está associada a obesidade⁵² e que em doentes com IMC >30 o risco de SAOS é de 20-40%.⁵³ No entanto, Saint-Martin et al. constataram que, na população idosa, não havia correlação entre medições antropométricas (IMC e CP) e IAH, sublinhando a ausência de efeito da obesidade na gravidade da SAOS nesta faixa etária.⁵⁴

Quanto à SDE, esta está associada a prejuízo cognitivo, afectando a concentração, atenção e memória, o que muitas vezes não é valorizado pelo doente pois ocorre de forma gradual, sendo reconhecido como parte do processo normal de envelhecimento.⁵⁵

Nos indivíduos de meia-idade, a SDE é explicada pela gravidade da SAOS⁵⁶, hipoxémia nocturna⁵⁷ e fragmentação do sono.⁵⁸ Todavia, estudos em coortes de idosos (76-83 anos) têm demonstrado um fraco efeito do IAH, hipoxémia e tempo total de sono na SDE.⁵⁹ Esta menor correlação entre parâmetros polissonográficos e presença de SDE sugere que, na população idosa, a sonolência é condicionado por outros factores.⁶⁰

ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

Situação	Probabilidade de dormir
Sentado/a a ler	
A ver televisão	
Sentado/a inativo/a num lugar público (por exemplo, sala de espera, cinema ou reunião)	
Como passageiro num carro durante uma hora, sem paragem	
Deitado/a a descansar à tarde quando as circunstâncias o permitem	
Sentado/a a conversar com alguém	
Sentado/a calmamente depois de um almoço sem ter bebido álcool	
Ao volante, parado/a no trânsito durante uns minutos	

0 = *nenhuma* probabilidade de dormir
 1 = *ligeira* probabilidade de dormir
 2 = *moderada* probabilidade de dormir
 3 = *forte* probabilidade de dormir

Figura 5. Escala de Sonolência de Epworth.
 Fonte: DGS, Orientação nº 022/2014 (actualizada a 28/11/2016).

Segundo Chung et al., a avaliação subjectiva e objectiva da qualidade do sono está mais comprometida nos idosos comparativamente aos doentes mais novos, contudo o primeiro grupo apresenta menos SDE.⁶¹ À semelhança destes dados, Sforza et al. constataram que a prevalência de SDE na população idosa é relativamente baixa (15%) e afecta predominantemente os casos de SAOS grave, confirmando ainda que os factores comumente associados à sonolência diurna na meia-idade não afectam a prevalência de SDE na população idosa.⁶² Os autores especularam que idosos com SAOS desenvolvem mecanismos compensatórios, tais como alterações no limiar de excitação nocturna, para prevenir as consequências patológicas da hipóxia; ou que a ausência de SDE no idoso reflecte um fenótipo diferente.¹

A insónia é um problema comum na velhice.⁴⁵ A apneia do sono pode levar a queixas de insónia, contudo são duas entidades clínicas diferentes com abordagens terapêuticas distintas. Num estudo publicado em 2012, a prevalência de apneia do sono (IAH ≥ 15) numa amostra de idosos com insónia foi elevada (68.7%), sugerindo que a polissonografia (PSG) fornece informações importantíssimas nos idosos com insónia e que a entrevista e exame clínicos podem ser insuficientes para excluir com segurança o diagnóstico de apneia do sono.⁶³

A SAOS tem sido associada a diminuição da qualidade de vida.⁶⁴ Para analisar o impacto dos DRS na qualidade de vida do idoso (QV), Martínez-García et al. dividiram 212 homens diagnosticados com SAOS em dois grupos, consoante a idade (>65 ou ≤ 65 anos). Contrariamente ao grupo mais jovem, no grupo de idosos a presença de SAOS não estava associada a diminuição da QV, enquanto a SDE teve apenas um ligeiro impacto. Nesta faixa etária, os principais determinantes da QV foram a presença de comorbilidades, dessaturação de oxigénio, idade e uso de medicamentos psicotrópicos. Em suma, a presença de SAOS (com ou sem SDE) tem pouco impacto na QV da população idosa.⁶⁵

6. Apneia do sono e doença cardiovascular

Múltiplos estudos tentaram esclarecer se a SAOS está associada a maior morbimortalidade cardiovascular na população idosa; porém, devido aos resultados contraditórios, esta associação é ainda controversa.⁶⁶

A SAOS não tratada é factor de risco para doença cardiovascular e a morbidade cardiovascular aumenta com a gravidade da doença.^{67,68} Quanto ao mecanismo subjacente, pensa-se que o aumento da actividade do sistema nervoso simpático (SNS), acompanhado por hipóxia e microdespertares, e a diminuição da performance auriculoventricular esquerda, devido à pressão intratorácica negativa, desempenham um papel importante.⁴⁶ Além disto, a disfunção endotelial, um dos factores subjacentes à morbidade cardiovascular, está presente nos doentes com SAOS e parece estar relacionada com a gravidade da hipoxémia.⁶⁹

Relativamente ao impacto dos DRS na mortalidade na população idosa, os resultados têm sido conflituosos. Segundo certos estudos, a apneia do sono está associada ao aumento da mortalidade, particularmente por causa cardiovascular.^{70,71} Takama e Kurabayashi reportaram que a SAOS é um forte preditor de eventos cardiovasculares fatais em doentes idosos com doença cardiovascular (DCV).⁷² Martinez-Garcia e colegas constataram que a SAOS grave não tratada estava associada ao aumento da mortalidade cardiovascular para quase o dobro comparando com idosos sem SAOS.⁷³

Contrastando com estes dados, outros estudos reportaram que o aumento da mortalidade só se verifica para doentes com menos de 50 anos e quando o DRS é grave^{74,75}, com taxas de mortalidade nos idosos doentes semelhantes às dos idosos sem apneia do sono.^{76,77} Num grupo de homens com IAH=73, a taxa de mortalidade relativa entre os 20-29 anos foi 9.8, enquanto entre os 50-79 não era significativamente diferente de 1.0.⁷⁵

Curiosamente, há evidência de que a SAOS no idoso tem melhor prognóstico, o que poderá ser explicado pela marcada resposta cardiovascular nos doentes de meia-idade, que não se verifica nos idosos.⁷⁸ O declínio da mortalidade com a idade também foi evidente numa coorte de doentes com SAOS tratados com CPAP, o que afasta a possibilidade da menor taxa de mortalidade ser causada apenas por uma maior aceitação/aderência ao tratamento na população idosa.⁷⁸

Para explicar estas discrepâncias, Kobayashi et al. propuseram que na população idosa existem dois fenótipos clinicamente diferentes da SAOS: um em que a doença surgiu na meia-idade e tem mais sintomas e complicações; e outro em que apareceu já na velhice e é menos grave.⁷⁹ Por outras palavras, os autores sugerem que os riscos cardiovasculares não estão uniformemente associados à SAOS na população idosa.

Vários estudos demonstraram que a morbimortalidade cardiovascular é significativamente maior na SAOS grave, mas não nos doentes com SAOS ligeira a moderada.^{80,81} A prevalência de hipertensão arterial (HTA) aumenta com a gravidade da SAOS, mas esta associação é menos proeminente no idoso.⁷⁸ Sawanyawisuth et al. verificaram que a prevalência de SAOS nos doentes hipertensos que têm pelo menos um sintoma de SAOS é muito elevada (85%), independentemente do controlo da pressão arterial (88% da amostra estava bem controlada), sublinhando que os profissionais de saúde devem estar alerta para o diagnóstico de SAOS em doentes hipertensos a fim de prevenir DCV adicional.⁸²

Ping Xu realizou uma meta-análise para avaliar a associação entre SAOS e eventos cardiovasculares na população idosa. Os resultados mostraram que a SAOS podia aumentar significativamente o risco de DCV, acidente vascular cerebral (AVC) e mortalidade nos idosos, todavia o autor faz referência a um potencial viés de referência que pode ter resultado numa associação enganosa entre SAOS e as complicações supracitadas.⁶⁶

Estudos sugerem uma correlação entre apneia do sono e AVC. Muñoz et al. verificaram que o AVC isquémico no idoso está associado a episódios de apneia central do sono (ACS), sem qualquer correlação com eventos obstrutivos, e que a sobrevida livre de eventos é mais baixa nos doentes com maior índice de apneias centrais (IAC).⁸³ Por outras palavras, a ACS parece ser o evento respiratório específico que aumenta o risco de AVC isquémico no idoso. Além deste papel de causalidade, especula-se que a ACS é um marcador de isquémia cerebral silenciosa já estabelecida, traduzindo alterações na regulação dos mecanismos respiratórios centrais. A isquémia cerebral silenciosa poderá aumentar o risco de novos eventos isquémicos, pois está associada a enfarte cerebral clínico e a maior taxa de mortalidade.^{84,85} Assim, os idosos com IAC elevado podem ser uma população especialmente em risco.

6.1. Pré-condicionamento isquémico

Lavie e Lavie hipotetizaram que o aparente declínio do risco de mortalidade com a idade pode ser explicado por um mecanismo protector adaptativo resultante dos ciclos nocturnos de hipóxia-reoxigenação, o pré-condicionamento isquémico.⁸⁶

O pré-condicionamento isquémico está relacionado com programas de expressão genética, nomeadamente o *hypoxia inducible factor-1α* (HIF-1α).⁸⁷ O tratamento de células *in vitro* com hipóxia intermitente em intervalos semelhantes aos da apneia do sono aumentaram o HIF-1α de uma forma dose-dependente⁸⁸; corações de ratinhos sujeitos a hipóxia intermitente estavam protegidos contra dano pós-isquémico, mediado por HIF-1α.⁸⁹

Na apneia do sono, a produção de *vascular endothelial growth factor* (VEGF) aumenta de forma dependente da gravidade e parece despelotar o desenvolvimento de vasos coronários colaterais que protegem o miocárdio durante períodos de isquémia grave.⁹⁰ Estudos em modelos animais relatam que exposições crónicas e breves a hipóxia seguida de reoxigenação promoveram a neovascularização miocárdica⁹¹ e que a exposição diária a 8 horas de hipóxia intermitente provocou lesões significativamente menores após enfarte agudo do miocárdio (EAM) artificialmente induzido.⁹²

Hipoteticamente, alguns doentes estarão protegidos contra eventos isquémicos major ao produzirem concentrações suficientemente elevadas de VEGF para induzir a formação de vasos colaterais que garantam um aporte sanguíneo suficiente ao miocárdio em caso de obstrução importante das artérias coronárias. Em suma, os eventos apneicos promovem protecção cardiovascular através da activação de programas genéticos que induzem remodelação vascular e outras respostas protectoras.⁸⁶

7. Apneia do sono, compromisso cognitivo e perturbações psiquiátricas

A apneia do sono tem um efeito negativo nas funções cognitivas, que parece ser mais marcado na população idosa⁹³, podendo comprometer o funcionamento físico e aumentar o risco de queda.⁹⁴

Yaffe et al. reportaram que mulheres com DRS tinham 85% mais probabilidades de desenvolver compromisso cognitivo ligeiro ou demência do que aquelas sem DRS.⁹⁵ Por outro lado, Hongyo e colegas não encontraram diferenças significativas nas pontuações do *Mini-Mental State Examination* (MMSE) entre doentes com SAOS ligeira a moderada e SAOS grave.⁹⁶ Verificaram ainda que o índice de dessaturações de oxigénio (IDO) não era significativamente diferente entre os grupos com e sem disfunção cognitiva, sugerindo que a dessaturação nocturna não afecta a função cognitiva.

Para comparar a função cognitiva de idosos com e sem apneia do sono, Ju et al. estudaram 63 idosos (≥ 60 anos) sem distúrbios cognitivos. Verificaram que o IDO estava associado a alterações na evocação tardia e o IAH a alterações nos testes de função executiva, sugerindo que a apneia do sono grave leva a compromisso da memória e função executiva, aparentemente através de mecanismos hipóxia-dependentes.⁹⁷

As regiões cerebrais mais vulneráveis à hipóxia intermitente são o córtex pré-frontal e o hipocampo, que desempenham papéis fundamentais na memória e função executiva.⁹⁸ Estudos em indivíduos com idades avançadas têm demonstrado que o grau do compromisso cognitivo está correlacionado com o grau de dessaturação de oxigénio e com a gravidade da hipóxia.⁹⁹ Curiosamente, os resultados do estudo supracitado mostraram que a apneia do sono não afectou os domínios da atenção e vigilância, o que pode ser explicado pelo facto destes domínios estarem principalmente associados à SDE^{100,101}, que é menos frequente nos idosos.

Segundo o *Cardiovascular Health Study*, a SDE foi associada a limitações nas actividades de vida diária (AVD) em mais de 5000 idosos.¹⁰² Para determinar a associação entre DRS e declínio nas AVD e mobilidade, Spira e colegas desenvolveram um estudo prospectivo numa amostra de 302 mulheres com pelo menos 65 anos, avaliadas no início do estudo e cerca de 5 anos depois.¹⁰³

Os autores constataram que as idosas com IAH ≥ 15 na primeira avaliação tinham mais do dobro da probabilidade de incidência/aumento do número de dificuldades nas AVD no follow-up comparativamente às doentes com IAH < 5 ; a associação entre IAH e IDO e a incidência de dificuldades nas AVD foi ainda mais forte. Estes resultados sugerem que os DRS são factor de risco para o declínio funcional nas mulheres idosas e que a hipoxémia, em detrimento da fragmentação ou diminuição da duração do sono, é o mecanismo subjacente.

Quanto à ligação entre SAOS e perturbações do humor, a literatura é controversa. Sintomas de depressão e ansiedade são comuns entre doentes com SAOS¹⁰⁴, particularmente mulheres¹², e contribuem para menor qualidade de vida.⁶⁴ Nos doentes com SAOS, estima-se que a prevalência de depressão atinja 22%¹⁰⁵, enquanto a incidência ronda os 18%.¹⁰⁶ Este DRS acarreta um risco 2.18 vezes superior de sintomas depressivos ao fim de um ano.¹⁰⁶

Curiosamente, foi reportado que doentes obesos com diagnóstico recente de SAOS estavam mais propensos a ter depressão comparativamente a doentes sem SAOS.¹⁰⁷ Uma explicação proposta para a correlação entre SAOS e depressão é que a hipoxémia e fragmentação do sono levam a SDE, associada à diminuição das funções cognitivas e alterações no humor.¹⁰⁸ Paralelamente, a depressão implica anormalidades na neurotransmissão de serotonina que também interfere na actividade do nervo hipoglosso, comprometendo a função do músculo genioglosso e consequentemente a patência da via aérea superior.¹⁰⁹ Além disto, o tratamento da SAOS com CPAP tem um efeito positivo na depressão¹¹⁰, o que reforça a ideia de que estas entidades estão de alguma forma relacionadas.

Contudo, existem estudos contraditórios e o facto de estas doenças terem sintomas sobreponíveis torna a relação ainda mais complexa.¹¹¹ Hongyo e colegas não encontraram correlação entre depressão e gravidade da SAOS⁹⁶ e numa amostra de doentes sujeitos a 3 meses de CPAP não foram registadas melhorias na sintomatologia depressiva.¹¹²

Sforza et al. constataram que, numa amostra de 825 idosos com e sem SAOS, 38% reportaram ansiedade, 8% depressão, 9% toma de ansiolíticos e 5% toma de antidepressivos, sem diferenças entre os IAH.¹¹³ As mulheres obtiveram pontuações elevadas para ansiedade e depressão, estavam mais frequentemente sob terapêutica ansiolítica ou antidepressiva e apresentaram um risco acrescido de depressão (5.44%).

Os autores sugerem que, no idoso, a ansiedade e a depressão não estão associadas à presença de SAOS nem à sua gravidade, mas sim ao género feminino. Dado que as mulheres reportam mais fadiga, mau humor e diminuição da qualidade de vida, sintomas que se sobrepõem aos sintomas depressivos¹⁰⁴, seria útil esclarecer se a alta prevalência de depressão nas mulheres está relacionada com o impacto da SAOS ou se se deve a características intrínsecas do género feminino.

8. Diagnóstico

O estudo polissonográfico do sono é o *gold standard* para o diagnóstico de DRS¹¹⁴, permitindo uma elevada taxa diagnóstica na população idosa.¹¹⁵ Contudo, nesta faixa etária, a variabilidade dos índices polissonográficos de noite para noite pode levar à subvalorização da gravidade da doença.¹¹⁶ Uma única PSG permite o diagnóstico de DRS nos idosos, mas se o resultado for negativo na presença de um teste preditivo de alta probabilidade, uma segunda PSG deve ser efectuada antes de se excluir o diagnóstico definitivamente.¹¹⁴ Na velhice, a PSG deve incluir a avaliação do esforço respiratório, devido à elevada prevalência de eventos centrais nesta população, bem como electromiograma tibial anterior, a fim de detectar movimentos periódicos das pernas, um distúrbio muito prevalente na terceira idade e que pode coexistir com o DRS.¹¹⁷



Figura 6. Polissonografia

Fonte: <http://www.vanifez.com.br/fisioterapia/polissonografia/>

9. Terapêutica

O tratamento de referência para os DRS é a ventiloterapia com pressão positiva contínua (CPAP), cujos objectivos são melhorar a qualidade de vida, a curto prazo, e diminuir a morbimortalidade, a longo prazo.¹¹⁸ No que diz respeito a outras opções terapêuticas, a cirurgia raramente está indicada e os dispositivos orais têm uma aplicação muito limitada em idades avançadas devido à pobre saúde oral e ao uso de próteses dentárias.¹¹⁹ É fundamental ter uma boa higiene de sono, corrigir comportamentos e alterar o estilo de vida, dado que a correcção dos factores predisponentes/precipitantes pode resolver o problema. Importa ainda salientar que os idosos são grandes utilizadores de hipnóticos¹²⁰ e estes contribuem para a ocorrência de eventos obstructivos¹²¹, pelo que o respectivo desmame é desejável.



Figura 7. CPAP (Continuous Positive Airway Pressure)
Fonte: <http://www.sleepreviewmag.com/products/cpap/>

Apesar do aumento da esperança média de vida, as *guidelines* disponíveis não têm em consideração as particularidades do tratamento na velhice.¹²² O CPAP é seguramente recomendado na SAOS sintomática ou grave; todavia, tendo em conta que o seu benefício tem sido demonstrado em doentes de meia-idade, prescrever CPAP a indivíduos com idades avançadas pode levantar algumas questões.¹²³

Segundo a literatura, doentes idosos que usam CPAP apresentam melhor processamento cognitivo, memória, funções executivas¹²⁴ e qualidade de vida.¹²⁵ Hsieh et al. constataram que esta terapêutica desempenha um papel importante na redução da SDE e da frequência/duração diária total das sestras¹²⁶, com efeito benéfico ao nível da arquitectura do sono e noctúria.¹²⁴

Tem sido demonstrado que o tratamento com CPAP reduz as complicações cardiovasculares, nomeadamente AVC e doença arterial coronária^{80,127,128}, e melhora o débito cardíaco em doentes com insuficiência cardíaca (IC) através da redução da pressão negativa intratorácica.¹²⁹ Adicionalmente, ao melhorar o DRS, minimiza a actividade nervosa simpática¹³⁰, stress oxidativo¹³¹ e inflamação.¹³²

Para avaliar se o tratamento com CPAP melhora os *outcomes* cardiovasculares em idosos com SAOS e DCV, Nishihata et al. realizaram um estudo retrospectivo numa amostra de 130 doentes (65-86 anos) com SAOS moderada a grave (IAH ≥ 15) e história de hospitalização por DCV.¹³³ Os autores verificaram que idosos com DCV e SAOS moderada a grave não tratada tinham maior risco de recidiva cardiovascular e que o tratamento com CPAP reduziu os eventos cardiovasculares, nomeadamente rehospitalização por IC, SCA, arritmia, AVC e dissecção da aorta. Estes resultados sugerem que o CPAP é uma estratégia efectiva na prevenção secundária de DCV.

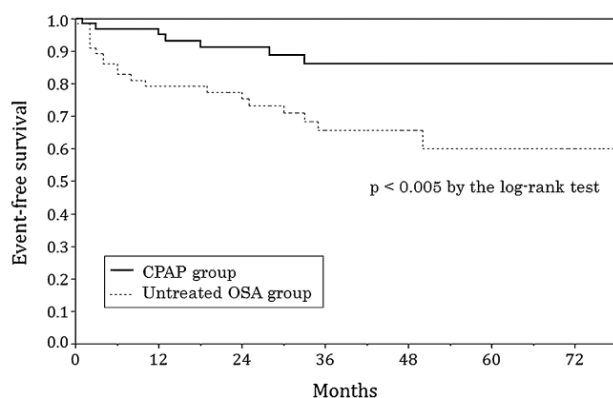


Figura 8. Estimativa da sobrevida livre de eventos durante o follow-up. A sobrevida livre de eventos foi significativamente mais baixa no grupo com SAOS não tratada comparativamente ao grupo tratado com CPAP.¹³³

Martínez-García et al. constataram o uso de CPAP teve repercussões favoráveis na mortalidade cardiovascular e de qualquer causa em doentes idosos com SAOS grave, que se mantinham no subgrupo acima dos 75 anos.⁷³

Um estudo prospectivo recente realizado numa coorte de idosos com SAOS moderada a grave demonstrou que a incidência de eventos cardiovasculares (55.7%) e a mortalidade (21.6%) no grupo não tratado com CPAP foram significativamente superiores às do grupo tratado (13.9% e 5.6%, respectivamente).¹³⁴

López-Padilla et al. quiseram determinar se o efeito benéfico do CPAP na sobrevida também se verifica em doentes muito velhos (acima dos 80 anos) com SAOS moderada a grave ($IAH \geq 20$). Verificaram que a sobrevida do grupo tratado com CPAP foi significativamente superior à do grupo não tratado.¹²³

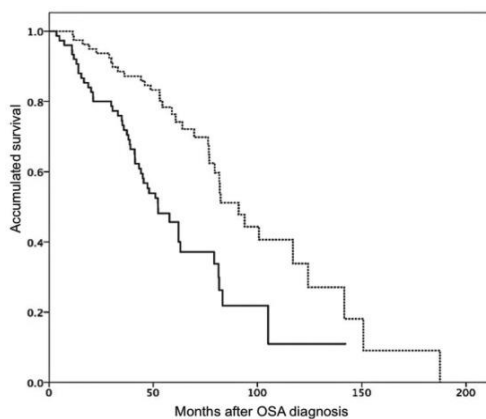


Figura 9. Sobrevida de idosos com SAOS não tratada (linha contínua) e com SAOS tratada (linha tracejada).¹²³

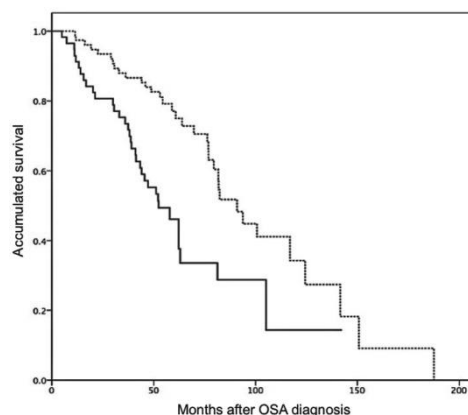


Figura 10. Sobrevida de idosos com SAOS grave ($IAH \geq 30$) não tratada (linha contínua) e tratada (linha tracejada).¹²³

Apesar da história de AVC estar associada a maior mortalidade, dentro do subgrupo de doentes com antecedentes de AVC o tratamento com CPAP também estava associado a maior sobrevida. Em suma, o tratamento com CPAP aumentou a sobrevida na população muito idosa com SAOS moderada a grave, independentemente de outros factores associados a mortalidade, sugerindo que a prescrição de CPAP também deve ser considerada nos doentes muito velhos independentemente das suas co-morbilidades.¹²³

A aderência (60%) foi semelhante à já reportada noutros estudos.¹³⁵ A gravidade da SAOS tem sido reconhecida como um factor importante na aderência ao CPAP e, apesar de alguns dados conflituosos, IAH ou IDO mais elevados parecem implicar maior aderência ao tratamento¹³⁶, o que também se verificou no estudo supramencionado (os idosos que aderiram ao CPAP tinham maiores IAH e IDO).

Por outro lado, Ng et al. reportaram que a aceitação (21%) e aderência (44%) ao CPAP são reduzidas na população idosa, não obstante, os doentes que aderem ao tratamento apresentam melhoria significativa da SDE e função cognitiva após 12 meses.¹³⁷

A aceitação do CPAP é menor nos idosos que vivem sozinhos e que têm sintomatologia ligeira, compromisso cognitivo, co-morbilidades ou défices neurológicos.¹³⁸ A adesão dos doentes do género masculino ao CPAP aumenta com a frequência de grupos educacionais e de suporte, enquanto a não-adesão está associada a hiperplasia benigna da próstata.¹³⁵

Yang et al. hipotetizaram que a taxa de aceitação do CPAP na população idosa com SAOS seria menor que em doentes mais novos.¹³⁹ Para estudar esta hipótese, realizaram um estudo retrospectivo numa amostra de 315 doentes com indicação para tratamento ventilatório, distribuídos de acordo com a idade. A taxa de aceitação foi significativamente mais baixa no grupo idoso comparativamente ao grupo jovem (31.5% vs 60%) e estava associada a menos co-morbilidades e mais SDE, o que explica a discrepância encontrada (idosos têm mais co-morbilidades e menos SDE). Já a taxa de adesão ao CPAP (64%) não diferiu significativamente entre os três grupos etários. Segundo este estudo, a taxa de aceitação de CPAP na população idosa é baixa, enquanto a adesão é semelhante nas diferentes faixas etárias.

Em suma, muitos idosos têm dificuldades em aceitar e tolerar o CPAP e frequentemente cessam o tratamento^{135,140}, o que também se verifica em doentes mais novos, pelo que não parecem existir diferenças significativas entre diferentes grupos etários.^{135,141}

Aumentar a aceitação do CPAP é fundamental para gerir a SAOS na terceira idade, sendo urgente identificar os obstáculos e soluções-chave deste problema, oferecendo programas educativos que forneçam informação acerca dos riscos da SAOS e dos benefícios do seu tratamento.¹³⁹

Até que novos estudos clarifiquem o impacto dos DRS na morbimortalidade na população idosa, a estratégia terapêutica deve seguir as mesmas normas orientadoras aplicadas aos doentes de meia-idade.¹

10. Utilização dos cuidados de saúde e custos associados

Perante uma população idosa em crescimento, garantir o acesso a exames diagnósticos e oferecer equipamentos terapêuticos a todos os doentes levanta algumas questões financeiras. Porém, o uso de CPAP diminui os custos associados à utilização dos cuidados de saúde¹⁴², enquanto a apneia do sono não diagnosticada/tratada é dispendiosa.^{143,144}

De facto, adultos com SAOS não tratada são grandes consumidores dos recursos de saúde anos antes do diagnóstico.^{145,146} Na população americana, o fardo económico dos distúrbios do sono é maior que o de outras doenças crónicas como asma e DPOC e semelhante ao da diabetes.¹⁴⁷

Tarasiuk e colegas quiseram determinar se indivíduos idosos com SAOS apresentam diferenças na morbilidade e utilização dos cuidados de saúde comparativamente a idosos sem SAOS e indivíduos de meia-idade com SAOS nos 2 anos anteriores ao diagnóstico.¹⁴⁸ Verificaram que os custos relacionados com a saúde (hospitalizações, consultas com especialistas e prescrições medicamentosas) nos 2 anos anteriores ao diagnóstico foram cerca de duas vezes mais elevados nos idosos com SAOS comparativamente aos idosos sem SAOS e aos indivíduos de meia-idade com SAOS. A DCV e o uso de drogas psicoactivas foram os determinantes independentes associados ao terço mais dispendioso de idosos com SAOS.

Concluindo, idosos com SAOS apresentaram maior utilização dos cuidados de saúde, sem diferenças entre géneros, o que pode estar associado a maior morbilidade cardiovascular e uso de medicações psicoactivas.

Para avaliar a utilização dos cuidados de saúde na população idosa, Diaz et al. realizaram um estudo retrospectivo cuja amostra foi dividida em três grupos: diagnóstico recente de SAOS, SAOS crónica e sem SAOS.¹⁰⁷ Constataram que a proporção de doentes com diagnóstico recente de SAOS que precisou de pelo menos uma ida ao SU foi maior comparativamente aos grupos com SAOS crónica e sem SAOS (37%, 32% e 15% respectivamente), tal como aconteceu relativamente à necessidade de pelo menos uma hospitalização (24%, 17% e 7% respectivamente).

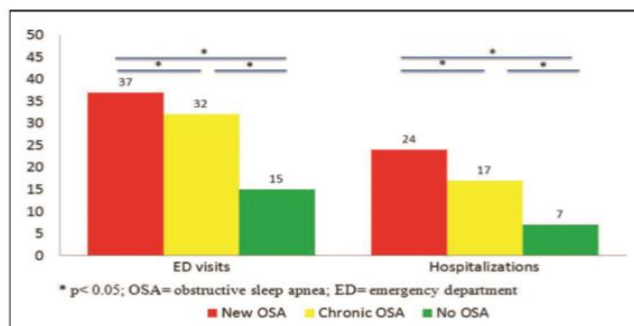


Figura 11. Proporção de doentes idosos com SAOS que precisaram de pelo menos uma ida ao serviço de urgência/hospitalização.¹⁰⁷

Os autores concluíram que indivíduos com SAOS (recentemente diagnosticada ou crónica) utilizaram mais os cuidados de saúde comparativamente a indivíduos sem SAOS. Curiosamente, o diagnóstico recente de SAOS significou maior utilização dos cuidados de saúde no ano do diagnóstico comparativamente a doentes crónicos, sugerindo que o reconhecimento precoce da doença pode reduzir a necessidade de assistência médica nestes doentes.

Os profissionais de saúde devem estar alerta para o diagnóstico precoce de SAOS e iniciar estratégias terapêuticas de imediato a fim de minimizar o recurso aos cuidados secundários e os custos inerentes.¹⁰⁷

As falhas no reconhecimento e diagnóstico da SAOS nos idosos pode estar relacionada com a sintomatologia múltipla e inespecífica, com o pouco conhecimento e consciência dos médicos para a possível presença de SAOS¹⁴⁹ e com o facto de, em idades avançadas, sintomas como ressonar e sonolência diurna não incomodarem os doentes.¹⁵⁰

11. Conclusão

O envelhecimento da população mundial e o aumento da prevalência da apneia do sono com a idade tornam imperativo compreender as especificidades desta doença no idoso. Apesar de sucessivas alterações na definição dos eventos respiratórios terem impacto na prevalência da SAOS, esta tem sido globalmente elevada na população idosa, onde a discrepância entre géneros se dissipa após a menopausa.

Não parece haver um mecanismo específico que justifique o elevado número de casos de apneia do sono na velhice, ainda que se tenham verificado várias alterações ao nível da arquitectura do sono, função muscular e morfologia da faringe.

A apresentação clínica deste DRS no idoso é frequentemente atípica. Apesar de alguns resultados conflituosos, o IMC e a SDE parecem ser menos importantes nesta faixa etária, enquanto noctúria e compromisso cognitivo são sintomas frequentes, com repercussões nas AVD, mas menor impacto na qualidade de vida.

A apneia do sono tem consequências cardiovasculares, cognitivas e psiquiátricas. Ainda que a literatura seja controversa, a SAOS ligeira a moderada parece estar menos associada a DCV no idoso, com taxas de mortalidade semelhantes às da população em geral, o que poderá ser explicado por mecanismos protectores, como a menor resposta simpática e o pré-condicionamento isquémico.

O diagnóstico de apneia do sono no idoso deve ser feito com PSG, incluindo avaliação do esforço respiratório e electromiograma tibial anterior. Visto que os dispositivos orais e a cirurgia são opções pouco viáveis neste grupo etário, a terapêutica recomendada passa por alterações comportamentais e ventiloterapia. O efeito benéfico do tratamento com CPAP tem sido consistentemente demonstrado, diminuindo a utilização dos cuidados de saúde e os custos inerentes.

O impacto da apneia do sono no idoso, bem como o diagnóstico e as indicações para tratamento, carecem de estudos adicionais que foquem especificamente este grupo etário. É fundamental aumentar o conhecimento sobre esta patologia a fim de criar *guidelines* adaptadas que tenham em consideração as particularidades desta população em constante crescimento.

AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho final de mestrado contou com a preciosa ajuda de vários elementos, os quais não poderia deixar de mencionar. Antes de mais, agradeço ao Prof. Doutor Óscar Proença Dias, pela disponibilidade e orientação durante todo o processo, bem como pelo entusiasmo contagiante com que abraçou este projecto. Quero também expressar a minha profunda gratidão aos meus amigos, por todos os conselhos e motivação e, por último, à minha família e namorado, pela compreensão e apoio incondicionais. A todos um sincero e reconhecido agradecimento.

REFERÊNCIAS

1. Launois SH, Pépin J, Lévy P. Clinical review: Sleep apnea in the elderly: A specific entity? *Sleep Medicine Reviews* 2007; 1187-97.
2. Hora F, Napolis LM, Daltro C et al. Clinical, anthropometric and upper airway anatomic characteristics of obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2007; 74(5):517-524.
3. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al.; for the American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. Version 2.3. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2016.
4. Alves LC, Leite IC, Machado CJ. Conceituando e mensurando a incapacidade funcional da população idosa: uma revisão de literatura. *Ciênc Saúde Coletiva* 2008; 13(4):1199-207.
5. Camarano AA. Envelhecimento da população brasileira: uma contribuição brasileira. *Rio de Janeiro: IPEA*, 2002.
6. Hoch CC, Reynolds CF, Monk TH, Buysse DJ, Yeager AL, Houck PR, et al. Comparison of sleep-disordered breathing among healthy elderly in the seventh, eighth, and ninth decades of life. *Sleep* 1990; 13:502-11.
7. Phoha RL, Dickel MJ, Mosko SS. Preliminary longitudinal assessment of sleep in the elderly. *Sleep* 1990; 13:425-9.
8. Bixler EO, Vgontzas AN, Have TT, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:144-8.
9. Zamarron C, Gude F, Otero Y, Alvarez JM, Golpe A, Rodriguez JR. Prevalence of sleep disordered breathing and sleep apnea in 50- to 70-year-old individuals. A survey. *Respiration* 1999; 66:317-22.
10. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162:893-900.
11. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1217-39.
12. Sforza E, Chouchou F, Collet P, Pichot V, Barthelemy JC, Roche F. Gender differences in obstructive sleep apnoea in na elderly French population. *Eur Respir J*. 2011; 37:1137-43.
13. Mehra R, Stone KL, Blackwell T, Ancoli-Israel S, Dam T-TL, Stefanick ML, Redline S. Osteoporotic Fractures in Men Study, Prevalence and Correlates of Sleep-Disordered Breathing in Older Men: Osteoporotic Fractures in Men Sleep Study. *Journal of the American Geriatrics Society* 2007; 55:1356-1364.
14. Noal RB, Menezes AMB, Canani SF, Siqueira FV. Ronco habitual e apneia obstrutiva observada em adultos: estudo de base populacional, Pelotas, RS. *Rev Saúde Pública* 2008; 42(2):224-33.
15. Kapsimalis F, Kryger MH. Gender and obstructive sleep apnea syndrome, part 1: Clinical features. *Sleep* 2002; 25(4):412-9.
16. Collop NA, Adkins D, Phillips BA. Gender differences in sleep and sleep-disordered breathing. *Clin Chest Med* 2004; 25(2):257-68.
17. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5(2):136-43.
18. Millman RP, Carlisle CC, Mcgarvey ST, Eveloff SE, Levinson PD. Body fat distribution and sleep apnea severity in women. *Chest* 1995; 107(2):362-6.
19. Mohsenin V. Gender differences in the expression of sleep-disordered breathing: role of upper airway dimensions. *Chest* 2001; 120(5):1442-7.
20. Bixler EO, Vgontzas NA, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(3):608-13.
21. Resta O, Bonfitto P, Sabato R, De Pergola G, Barbaro MP. Prevalence of obstructive sleep apnea in a sample of obese women: effect of menopause. *Diabet Nutr Metab* 2004; 17:296-303.
22. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson Jr AL, Quan SF. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. 2007.
23. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, 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; 8:597-619.
24. Campos-Rodriguez F, Martínez-García MA, Reyes-Núñez N, Selma-Ferrer MJ, Punjabi NM, Farre R. Original Article: Impact of different hypopnea definitions on obstructive sleep apnea severity and cardiovascular mortality risk in women and elderly individuals. *Sleep Medicine* 2016; 27:2854-58.
25. Martin SE, Mathur R, Marshall I, Douglas NJ. The effect of age, sex, obesity and posture on upper airway size. *Eur Respir J* 1997; 10(9):2087-90.
26. Crow HC, Ship JA. Tongue strength and endurance in different aged individuals. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1996; 51(5):M247-50.
27. Malhotra A, Huang Y, Fogel R, et al. Aging Influences on Pharyngeal Anatomy and Physiology: The Predisposition to Pharyngeal Collapse. *Am J Med* 2006; 119(1):72.e9-14.
28. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:522-530.

29. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep* 2004; 27:1255-73.
30. Mayer P, Pepin JL, Bettega G, Veale D, Ferretti G, Deschaux C, et al. Relationship between body mass index, age and upper airway measurements in snorers and sleep apnoea patients. *Eur Respir J* 1996; 9:1801-1809.
31. Boutet C, Moussa S, Celle S, Laurent B, Barthélémy J, Barral F, Roche F. Supra-Epiglottic Upper Airway Volume in Elderly Patients with Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome. *Plos ONE* 2016; 11(6):1-10.
32. Rodenstein DO, Doods G, Thomas Y, Liistro G, Stanescu DC, Culée C, et al. Pharyngeal shape and dimensions in healthy subjects, snorers, and patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 1999; 45:722-727.
33. Rappai M, Collop N, Kemp S, Shazo R. The Nose and Sleep-Disordered Breathing: What We Know and What We Do Not Know. *Chest* 2003; 124:6.
34. Lofaso F, Coste A, et al. Nasal obstruction as a risk factor for sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* 2000; 16:639-43.
35. Michels DS, Rodrigues AMS, Nakanishi M, Sampaio ALL, Venosa AR. Nasal Involvement in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Internal Journal of Otolaryngology* 2014; 717419.
36. Kotecha B. The nose, snoring and obstructive sleep apnoea. *Rhinology* 2011; 49:259-263.
37. Hussain SF, Cloonan YK, Rahbar MH, Islam M. Association of self-reported nasal blockage with sleep-disordered breathing and excessive daytime sleepiness in Pakistani employed adults. *Sleep Breath* 2010; 14(4):345-351.
38. Van Spronsen E, et al. Evidence-based recommendations regarding the differential diagnosis and assessment of nasal congestion: using the new GRADE system. *Allergy* 2008; 63(7):820-833.
39. Kalmovich LM, Elad D, Zaretsky U, et al. Endonasal geometry changes in elderly people: acoustic rhinometry measurements. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60:396-398.
40. Shambough GE. The basement membrane in the mucosa of the upper respiratory passages. *Arch Otolaryngol* 1931; 13:556-569.
41. Dixon FW, Hoerr NL, McCall JW. The nasal mucosa in the laryngectomized patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1949; 58:535-553.
42. Loftus PA, Wise SK, Nieto D, Panella N, Aiken A, DelGaudio JM. Intranasal Volume Increases With Age: Computed Tomography Volumetric Analysis in Adults. *Laryngoscope* 2016; 126:2212-2215.
43. Janzen VD. Rhinological disorders in the elderly. *J Otolaryngol* 1986; 15:228-230.
44. Edelstein DR. Aging of the normal nose in adults. *Laryngoscope* 1996; 106(9.2):1-25.
45. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991; 14:486-95.
46. Ayik S, Akhan G. Research paper: Clinical significance of obstructive sleep apnea in middle aged and elderly. *European Geriatric Medicine* 2012; 3213-218.
47. Umlauf MG, Chasens ER, Greevy RA, Arnold J, Burgio KL, Pillion DJ. Obstructive sleep apnea, nocturia and polyuria in older adults. *Sleep* 2004; 27(1):139-44.
48. Guilleminault C, Lin CM, Gonçalves MA, Ramos E. A prospective study of nocturia and the quality of life of elderly patients with obstructive sleep apnea or sleep onset insomnia. *J Psychosom Res* 2004; 56:511-5.
49. Ancoli-Israel S, Klauber MR, Butters N, Parker L, Kripke DF. Dementia in institutionalized elderly: relation to sleep apnea. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39:258-63.
50. Sandberg MR. Dementia and hypoxia. *Ann Intern Med* 1988; 109:994.
51. Salvador J, Iriarte J, Silva C, Gomez AJ, Diez CA, Fruhbeck G. The obstructive sleep apnea syndrome in obesity: a conspirator in the shadow. *Rev Med Univ Navarra* 2004; 48(2):55-62.
52. Reimão R, Joo SH. Mortalidade da apneia obstrutiva do sono. *Rev Assoc Med Bras* 2000; 46(1):52-6.
53. Mortimore IL, Marshall I, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:280-283.
54. Saint-Martin M, Roche F, Thomas T, Collet P, Barthélémy JC, Sforza E. Association of body fat composition and obstructive sleep apnea in the elderly: A longitudinal study. *Obesity (Silver Spring, Md.)* 2015; 23(7):1511-1516.
55. Stoohs RA, Guilleminault C, Itoi A, Dement WC. Traffic accidents in commercial long-haul truck drivers: the influence of sleep disordered breathing and obesity. *Sleep* 1994; 17(7):619-23.
56. Gottlieb DJ, Whitney CW, Bonekat WH, et al. Relation of sleepiness to respiratory disturbances index: the Sleep Heart health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:502-7.
57. Uysal A, Liendo C, McCarty DE, et al. Nocturnal hypoxemia biomarker predicts sleepiness in patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2014; 18:77-84.
58. Bennett LS, Barbour C, Langford B, et al. Health status in obstructive sleep apnea: relationship with sleep fragmentation and daytime sleepiness and effects of continuous positive airway pressure treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1884-90.
59. Pavlova MK, Duffy JF, Shea SA. Polysomnographic respiratory abnormalities in asymptomatic individuals. *Sleep* 2008; 31:241-8.

60. Goncalves MA, Paiva T, Ramos E, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome, sleepiness and quality of life. *Chest* 2004; 125:2091-296.
61. Chung S, Yoon IY, Lee CH, Kim JW. Effects of age on the clinical features of men with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2009; 78(1):23-9.
62. Sforza E, Pichot V, Martin MS, Barthélémy JC, Roche F. Original Article: Prevalence and determinants of subjective sleepiness in healthy elderly with unrecognized obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine* 2015; 16981-986.
63. Kinugawa K, Doulazmi M, Sebban C, Schumm S, Mariani J, Nguyen-Michel V. Sleep Apnea in Elderly Adults with Chronic Insomnia. *Journal Of The American Geriatrics Society* 2012; 60(12):2366-2368.
64. Baldwin CM, Griffith KA, Nieto JO, Connor GT, Walsleben JA, Redline S. The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Heart health study. *Sleep* 2001; 24:96-105.
65. Martínez-García M, Soler-Cataluña J, Román-Sánchez P, González V, Amorós C, Montserrat J. Original Article: Obstructive sleep apnea has little impact on quality of life in the elderly. *Sleep Medicine* 2009; 10104-111.
66. Xu P. Association of Obstructive Sleep Apnea with Incidence of Serious Cardiovascular Events in the Elderly: A Meta-analysis. *International Journal of Gerontology* 2016; 10:164-169.
67. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep heart health study. *J Am Med Assoc* 2000; 283(14):1829-36.
68. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Sleep heart health study. Association of nocturnal arrhythmias with sleep disordered breathing: the sleep heart health study. *Am J Crit Care Med* 2006; 173(8):910-6.
69. Nieto FJ, Herrington DM, Redline S, Benjamin EJ, Robbins JA. Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:354-60.
70. Bliwise DL, Bliwise NG, Partinen M, Pursley AM, Dement WC. Sleep apnea and mortality in an aged cohort. *Am J Public Health* 1988; 78:544-7.
71. Ancoli-Israel S, Klauber MR, Kripke DF, Parker L, Cobarrubias M. Sleep apnea in a female patients nursing home. Increased risk of mortality. *Chest* 1989; 96:1054-8.
72. Takama N, Kurabayashi M. Influence of untreated sleep disordered breathing on the long-term prognosis of patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2009; 103:730-734.
73. Martinez-Garcia MA, Campos-Rodriguez F, Catalan-Serra P, Soler-Cataluña JJ, Almeida-Gonzalez C, De la Cruz Moron I, Duran-Cantolla J, Montserrat JM. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:909-916.
74. He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway WA, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* 1988; 94:9-14.
75. Lavie P, Lavie L, Herer P. All-cause mortality in males with sleep apnoea syndrome: declining mortality rates with age. *Eur Respir J* 2005; 25:514-20.
76. Mant A, King M, Saunders NA, Pond CD, Goode E, Hewitt H. Four-year follow-up of mortality and sleep-related respiratory disturbance in non-demented seniors. *Sleep* 1995; 18:433-8.
77. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Fell R, Stepnowsky C, Estline E, et al. Morbidity, mortality and sleep disordered breathing in community dwelling elderly. *Sleep* 1996; 19:277-82.
78. Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, et al. Age-dependent associations between sleep disordered breathing and hypertension: Importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the sleep heart health study. *Circulation* 2005; 111:614-621.
79. Kobayashi M, Namba K, Tsuiki S, Matsuo A, Sugiura T, Inoue Y. Clinical characteristics in two subgroups of obstructive sleep apnea syndrome in the elderly: comparison between cases with elderly and middle-age onset. *Chest* 2010; 137:1310-1315.
80. 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 (London, England)* 2005; 365(9464):1046-1053.
81. 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.
82. Sawanyawisuth K, Chindaprasit J, Senthong V, Makarawate P, Limpawattana P, Domthong A, Chumjan S. Lower BMI is a predictor of obstructive sleep apnea in elderly Thai hypertensive patients. *Sleep And Breathing* 2013; 17(4):1215-1219.
83. Muñoz R, Durán-Cantolla J, Martínez-Vila E, Gállego J, Rubio R, Aizpuru F, Barbé F. Central sleep apnea is associated with increased risk of ischemic stroke in the elderly. *Acta Neurologica Scandinavica* 2012; 126(3),183-188.
84. Bernick C, Kuller L, Dulberg C, et al. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke the cardiovascular health study. *Neurology* 2001; 57:1222-9.

85. Vermeer SE, Den Heijer T, Koudstaal PJ, et al. Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population based Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003; 34:392-6.
86. Lavie L, Lavie P. Ischemic preconditioning as a possible explanation for the age decline relative mortality in sleep apnea. *Medical Hypotheses* 2006; 66:1069-1073.
87. Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1: oxygen homeostasis and disease pathophysiology. *Trends Mol Med* 2001; 7:345-50.
88. Yuan G, Nanduri J, Bhasker CR, Semenza GL, Prabhakar NR. Ca²⁺/calmodulin kinase-dependent activation of hypoxia inducible factor 1 transcriptional activity in cells subjected to intermittent hypoxia. *J Biol Chem* 2005; 280:4321-8.
89. Cai Z, Manalo DJ, Wei G, Rodriguez ER, Fox-Talbot K, Lu H, et al. Hearts from rodents exposed to intermittent hypoxia or erythropoietin are protected against ischemia-reperfusion injury. *Circulation* 2003; 108:79-85.
90. Schulz R, Hummel C, Heinemann S, Seeger W, Grimminger F. Serum levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with obstructive sleep apnea and severe nighttime hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:67-70.
91. Fukuda S, Kaga S, Sasaki H, Zhan L, Zhu L, Otani H, et al. Angiogenic signal triggered by ischemic stress induces myocardial repair in rat during chronic infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 36:547-59.
92. Dopp JM, Wiegert NA, Twieg RM, Olson E, Sims J. Role of the superoxide anion in the development of experimental sleep apnea decreases myocardial infarction size. *Sleep* 2005; 28:A202.
93. Ayalon L, Ancoli-Israel S, Drummond SP. Obstructive sleep apnea and age: A double insult to brain function? *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(3):413-9.
94. Neikrug AB, Ancoli-Israel S. Sleep disorders in the older adult: a mini-review. *Gerontology* 2010; 56(2):181-189.
95. Yaffe K, Laffan AM, Harrison SL, et al. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *JAMA* 2011; 306(6):613-619.
96. Hongyo K, Ito N, Yamamoto K, Yasunobe Y, Takeda M, Oguro R, Rakugi H. Factors associated with the severity of obstructive sleep apnea in older adults. *Geriatrics And Gerontology International* 2016.
97. Ju G, Yoon I, Lee SD, Kim TH, Choe JY, Kim KW. Effects of Sleep Apnea Syndrome on Delayed Memory and Executive Function in Elderly Adults. *Journal Of The American Geriatrics Society* 2012; 60(6),1099-1103.
98. O'Donoghue FJ, Briellmann RS, Rochford PD, et al. Cerebral structural changes in severe obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1185-1190.
99. Findley LJ, Barth JT, Powers DC, et al. Cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea and associated hypoxemia. *Chest* 1986; 90:686-690.
100. Ohayon MM, Vecchierini MF. Daytime sleepiness and cognitive impairment in the elderly population. *Arch Intern Med* 2002; 162:201-208.
101. Sforza E, Haba-Rubio J, De Bilbao F, et al. Performance vigilance task and sleepiness in patients with sleep-disordered breathing. *Eur Respir J* 2004; 24:279-285.
102. Newman AB, Enright PL, Manolio TA, et al. Sleep disturbance, psychosocial correlates, and cardiovascular disease in 5201 older adults: The Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45:1-7.
103. Spira AP, Stone KL, Rebok GW, Punjabi NM, Redline S, Ancoli-Israel S, Yaffe K. Sleep-Disordered Breathing and Functional Decline in Older Women. *Journal Of The American Geriatrics Society* 2014; 62(11):2040-2046.
104. Rezaeitalab F, Moharrari F, Saberi S, et al. The correlation of anxiety and depression with obstructive sleep apnea syndrome. *J Res Med Sci* 2014; 19:205-10.
105. Kripke DF, Ancoli-Israel S, Klauber MR, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in ages 40-64 years: a population-based survey. *Sleep* 1997; 20:66-75.
106. Chen YH, Keller JK, Kang JH, et al. Obstructive sleep apnea and the subsequent risk of depressive disorder: a population-based follow-up study. *J Clin Sleep Med* 2013; 9:417-23.
107. Diaz K, Faverio P, Hospenthal A, Restrepo MI, Amuan ME, Pugh MV. Obstructive sleep apnea is associated with higher healthcare utilization in elderly patients. *Annals Of Thoracic Medicine* 2014; 9(2),92-98.
108. Bardwell WA, Norman D, Ancoli-Israel S, Loredo JS, Lowery A, Lim W, et al. Effects of 2-week nocturnal oxygen supplementation and continuous positive airway pressure treatment on psychological symptoms in patients with obstructive sleep apnea: a randomized placebo-controlled study. *Behav Sleep Med* 2007; 5:21-38.
109. Jans LA, Riedel WJ, Markus CR, Blokland A. Serotonergic vulnerability and depression: assumptions, experimental evidence and implications. *Mol Psychiatry* 2007; 12(6):522-43.
110. Povitz M, Bolo CE, Heitman SJ, Tsai WH, Wang J, James MT. Effect of treatment of obstructive sleep apnea on depressive symptoms: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2014; 11(11):e1001762.
111. BaHammam AS, Kendzerska T, Gupta R, et al. Comorbid depression in obstructive sleep apnea: an under-recognized association. *Sleep Breath* 2015.

112. Lee IS, Bardwell W, Ancoli-Israel S, et al. Effect of 3 weeks of continuous positive airway pressure treatment on mood in patients with obstructive sleep apnoea: a randomized placebo-controlled study. *Sleep Med* 2012; 13:161-6.
113. Sforza E, Saint-Martin M, Barthélémy JC, Roche F. Original Article: Mood disorders in healthy elderly with obstructive sleep apnea: a gender effect. *Sleep Medicine* 2016; 19:57-62.
114. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005; 28:499-521.
115. Bailes S, Baltzan M, Alapin I, Fichten CS, Libman E. Diagnostic indicators of sleep apnea in older women and men: a prospective study. *J Psychosom Res* 2005; 59:365-73.
116. Mosko SS, Dickel MJ, Ashurst J. Night-to-night variability in sleep apnea and sleep-related periodic leg movements in the elderly. *Sleep* 1988; 11:340-8.
117. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Periodic limb movements in sleep in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991; 14:496-500
118. Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, Morgenthaler TI, Alessi CA, Bailey D, et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep* 2006; 29:375-80.
119. Petit FX, Pepin JL, Bettega G, Sadek H, Raphael B, Levy P. Mandibular advancement devices: rate of contraindications in 100 consecutive obstructive sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:274-8.
120. Kirby M, Denihan A, Bruce I, Radic A, Coakley D, Lawlor BA. Benzodiazepine use among the elderly in the community. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14:280-4.
121. Leiter JC, Knuth SL, Krol RC, Bartlett JD. The effect of diazepam on genioglossal muscle activity in normal human subjects. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:216-9.
122. Martínez-García MA, Durán-Cantolla J, Montserrat JM. Sleep apnea-hypopnea syndrome in the elderly. *Arch Bronconeumol* 2010; 46:479-88.
123. López-Padilla D, Alonso-Moralejo R, Carazo S, Díaz de Auri M, Martínez-García M. Continuous positive airway pressure and survival of very elderly persons with moderate to severe obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine* 2016; 19:23-29.
124. Weaver TE, Chasens ER. Continuous positive airway pressure treatment for sleep apnea in older adults. *Sleep Med Rev* 2007; 11(2):99-111.
125. Martínez-García MA, Chiner E, Hernández L, et al. Obstructive sleep apnoea in the elderly: role of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Respir J* 2015; 46:142-51.
126. Hsieh C, Riha RL, Morrison I, Hsu C. Self-Reported Napping Behavior Change After Continuous Positive Airway Pressure Treatment in Older Adults with Obstructive Sleep Apnea. *Journal of the American Geriatrics Society* 2016; (8):1634.
127. Yumino D, Tsurumi Y, Takagi A, Suzuki K, Kasanuki H. Impact of obstructive sleep apnea on clinical and angiographic outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2007; 99:26-30.
128. Valham F, Mooe T, Rabben T, Stenlund H, Wiklund U, Franklin KA. Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea: a 10-year follow-up. *Circulation* 2008; 118:955-960.
129. Tkacova R, Rankin F, Fitzgerald FS, Floras JS, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on obstructive sleep apnea and left ventricular afterload in patients with heart failure. *Circulation* 1998; 98:2269-2275
130. Usui K, Bradley TD, Spaak J, Ryan CM, Kubo T, Kaneko Y, Floras JS. Inhibition of awake sympathetic nerve activity of heart failure patients with obstructive sleep apnea by nocturnal continuous positive airway pressure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:2008-11.
131. Yagihara F, Lucchesi LM, D'Almeida V, Mello MT, Tufik S, Bittencourt L. Oxidative stress and quality of life in elderly patients with obstructive sleep apnea syndrome: are there differences after six months of Continuous Positive Airway Pressure treatment? *Clinics* 2012; (6):565.
132. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, Colombo PC, Basner RC, Factor P, LeJemtel TH. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2008; 117:2270-2278.
133. Nishihata Y, Takata Y, Usui Y, Kato K, Yamaguchi T, Shiina K, Yamashina A. Continuous positive airway pressure treatment improves cardiovascular outcomes in elderly patients with cardiovascular disease and obstructive sleep apnea. *Heart And Vessels* 2015; 30(1):61-69.
134. Ou Q, Gao X, Chen Y, Zhuo S, Tian X, He C, Lu X. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in elderly patients with moderate to severe obstructive sleep apnea: A cohort study. *Plos ONE* 2015; 10(6).
135. Russo-Magno P, O'Brien A, Panciera T, et al. Compliance with CPAP therapy in older men with obstructive sleep apnea. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49:1205-11.

136. Kohler M, Smith D, Tippet V, et al. Predictors of long-term compliance with continuous positive airway pressure. *Thorax* 2010; 65:829-32.
137. Ng SS, Chan T, To K, Chan KP, Ngai J, Tung A, Hui DC. Prevalence of Obstructive Sleep Apnea Syndrome and CPAP Adherence in the Elderly Chinese Population. *Plos ONE* 2015; 10(3):1-15.
138. Lewis KE, Seale L, Bartle IE, Watkins AJ, Ebden P. Early predictors of CPAP use for the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2004; 27(1):134-138.
139. Yang MC, Lin CY, Lan CC, Huang CY, Huang YC, Lim CS, Liu YC, Wu YK. Factors Affecting CPAP Acceptance in Elderly Patients With Obstructive Sleep Apnea in Taiwan. *Respiratory Care* 2013; 58(9):1504-1513.
140. Wolkove N, Elkholy O, Baltzan M, Palayew M. Sleep and aging: Management of sleep disorders in older people. *CMAJ* 2007; 176(10):1449-1454.
141. Sawyer AM, Gooneratne NS, Marcus CL, Ofer D, Richards KC, Weaver TE. A systematic review of CPAP adherence across age groups: clinical and empiric insights for developing CPAP adherence interventions. *Sleep Med Rev* 2011; 15(6):343-356.
142. Albarrak M, Banno K, Sabbagh AA, Delaive K, Walld R, Manfreda J, et al. Utilization of healthcare resources in obstructive sleep apnea syndrome: a 5-year follow-up study in men using CPAP. *Sleep* 2005; 28:1306-11.
143. Wittmann V, Rodenstein DO. Health care costs and the sleep apnea syndrome. *Sleep Med Rev* 2004; 8:269-79.
144. Pelletier-Fleury N, Meslier N, Gagnadoux F, Person C, Rakotonanahary D, Ouksel H, et al. Economic arguments for the immediate management of moderate-to-severe obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2004; 23:53-60.
145. Smith R, Ronald J, Delaive K, et al. What are obstructive sleep apnea patients being treated for prior to this diagnosis. *Chest* 2002; 121:164-172.
146. Ronald J, Delaive K, Roos L, et al. Health care utilization in the 10 years prior to diagnosis in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Sleep* 1999; 22:225-229.
147. AlGhanim N, Comondore VR, Fleetham J, Marra CA, Ayas NT. The economic impact of obstructive sleep apnea. *Lung* 2008; 186:7-12.
148. Tarasiuk A, Greenberg-Dotan S, Simon-Tuval T, Oksenberg A, Reuveni H. The effect of obstructive sleep apnea on morbidity and health care utilization of middle aged and older adults. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(2):247-54.
149. Reuveni H, Tarasiuk A, Wainstock T, et al. Awareness level to obstructive sleep apnea syndrome during routine unstructured interviews of a standardized patient by primary care physicians. *Sleep* 2004; 27:1518-1525.
150. Lavie P. Sleep medicine – time for a change. *J Clin Sleep Med* 2006; 2:207-211.