

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO NA APNEIA

OBSTRUTIVA DO SONO DO IDOSO: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

“Muscular Inspiratory Training in Sleep Apnea”

MARITSA Trial

Márcia Kraide Fischer

Porto Alegre

2018

ARTIGO

INSPIRATORY MUSCLES AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SEVERITY: RANDOMIZED CLINICAL TRIAL TO TEST THE EFFECT OF INSPIRATORY MUSCLE TRAINING IN OLDER PERSONS

ABSTRACT

In obstructive sleep apnea (OSA), repeated efforts against the occluded airway overloads the inspiratory muscles. Age-related muscle fiber loss makes inspiratory force of older persons a subject of interest. The present study aims to gauge the effect of inspiratory muscle training (IMT) on the apnea-hypopnea index (AHI) of older persons with OSA.

Methods: In a randomized trial 34 OSA patients, aged 65 years or older, were randomly allocated to IMT or sham-IMT groups. Subjects underwent 8 weeks of training consisting of 30 maximal inspirations followed by 15 minutes of tidal breathing through a PowerBreathe[®] device, respectively, loaded or unloaded twice daily. The load was increased every two weeks in the IMT group to keep it at 50-80% of the maximal inspiratory pressure (MIP). All patients repeated the respiratory polygraphy, diaphragm thickness (DT), spirometry, and manovacuometry at 8 weeks.

Results: Patients in the IMT group completed the protocol with an average reduction in AHI of 1.6 events per hour (95% confidence interval -4.8 to 1.6). In the sham-IMT group the AHI increased by 3.9 events per hour (95%CI 0.1 to 7.7). Significant group×time interaction was observed in generalized estimating equations (GEE) model for AHI (P=0.023) and for MIP (P<0.001). No significant group×time interaction was

observed for maximal expiratory pressure (P=0.069), spirometry (P=0.075) and DT (P=0.176).

Conclusion: Although the IMT increased MIP in elderly persons, the reduction in AHI obtained suggests limited clinical usefulness if OSA therapy is intended.

Key words: obstructive apnea; sleep; elderly; treatment; inspiratory muscle training

INTRODUCTION

Obstructive sleep apnea (OSA) is characterized by repeated episodes of partial or complete obstruction of the upper airway during sleep.¹ The prevalence of obstructive sleep apnea, defined by the presence of apnea-hypopnea index (AHI) with more than five events per hour in the general population is 9 to 38 percent.² As the age increases, the prevalence, in the average of three studies, reaches 90% in men and 78% in women.^{3,4,5}

Obstructive apneas occur due to sleep-dependent relaxation of the pharyngeal abductor muscles that stabilize the airway. The pharynx represents the longest collapsible segment of the airway and relies on the abductor muscles to remain patent during inspiration. In addition to the functional aspects involved in obstructive sleep apnea, there are anatomical factors. Obesity and neck circumference are predictors of obstructive sleep apnea because they reflect the rostral accumulation of fat, narrowing the pharynx and increasing its collapsibility.⁶ Accumulated tongue fat is the main determinant of the severity of obstructive sleep apnea.⁷

During an apnea, the obstructed airway and the subsequent asphyxia lead to increasing inspiratory efforts and, hence, to overload of inspiratory muscles.⁸ The

chronic overload of the diaphragm place OSA subjects at risk of inspiratory muscle fatigue.⁹ However, whether diaphragm fatigue actually occurs in OSA patients is still controversial.^{10,11,12}

Sleep reduces the performance of all components of breathing control and leaves the pharynx exposed to the risk of collapse. During inspiration, before negative pressure is generated by the contraction of the diaphragm, abductor muscles are recruited to stabilize the airway and the chest wall, starting from the nose wing in the caudal direction.¹³ In OSA patients, such mechanisms may be altered.¹⁴

Inspiratory muscle training (IMT) is performed using devices like Threshold[®] and PowerBreathe[®] that impose an inspiratory load, which can be increased as the training progresses. These exercises improve maximal inspiratory pressure (MIP), a surrogate measure of the inspiratory muscle strength. In older persons, the efficacy of IMT has been confirmed.¹⁵ This may be relevant in face of the age-associated sarcopenia.^{16,17}

In an extensive search, in several databases, no articles were found on IMT in OSA of older persons. In one study of adult OSA patients, IMT improved only the quality of sleep measured by questionnaire.¹⁸ In another study, comparing OSA cases before and after IMT did not show significant change of the AHI.¹⁹ Only blood pressure and plasma levels of catecholamine showed improvement.

Although these studies indicate that IMT in adults does not reduce OSA severity, our hypothesis is that, in older persons, due to sarcopenia, an improvement in the severity of OSA after IMT may occur, assuming that weaker muscles have wider margin to respond to the exercises. Since the pharyngeal abductor muscles are recruited during forced inspiration,²⁰ we consider that, in elderly patients, IMT will improve not only of the diaphragmatic force, but the overall inspiratory performance, including

pharyngeal stabilization and, consequently, reduction of obstructive sleep apnea severity. The present study verified the effect of inspiratory muscle training on the apnea-hypopnea index in older persons with obstructive sleep apnea.

Sample

This is a double-blind and randomized clinical trial conducted with patients from a primary care unit adjunct to a university hospital and approved by the institutional ethics committee. The research was registered at clinicaltrials.gov and can be accessed by the code NCT03190850. The study was conducted between October 2016 and April 2018. The data were collected in a clinical research center adjunct to the university hospital where all the exams were performed.

Randomization

The patients were randomized using a table generated at the website [randomization.com](https://www.randomization.com) in blocks of four, stratified by sex. A third person not involved in the research informed the researcher the patient's allocation on the day of the evaluation. Professionals who interpreted the respiratory polygraphy, spirometry, and ultrasound examinations were blinded regarding the patients' group allocation in the study. The process of enrollment is described in Figure 1.

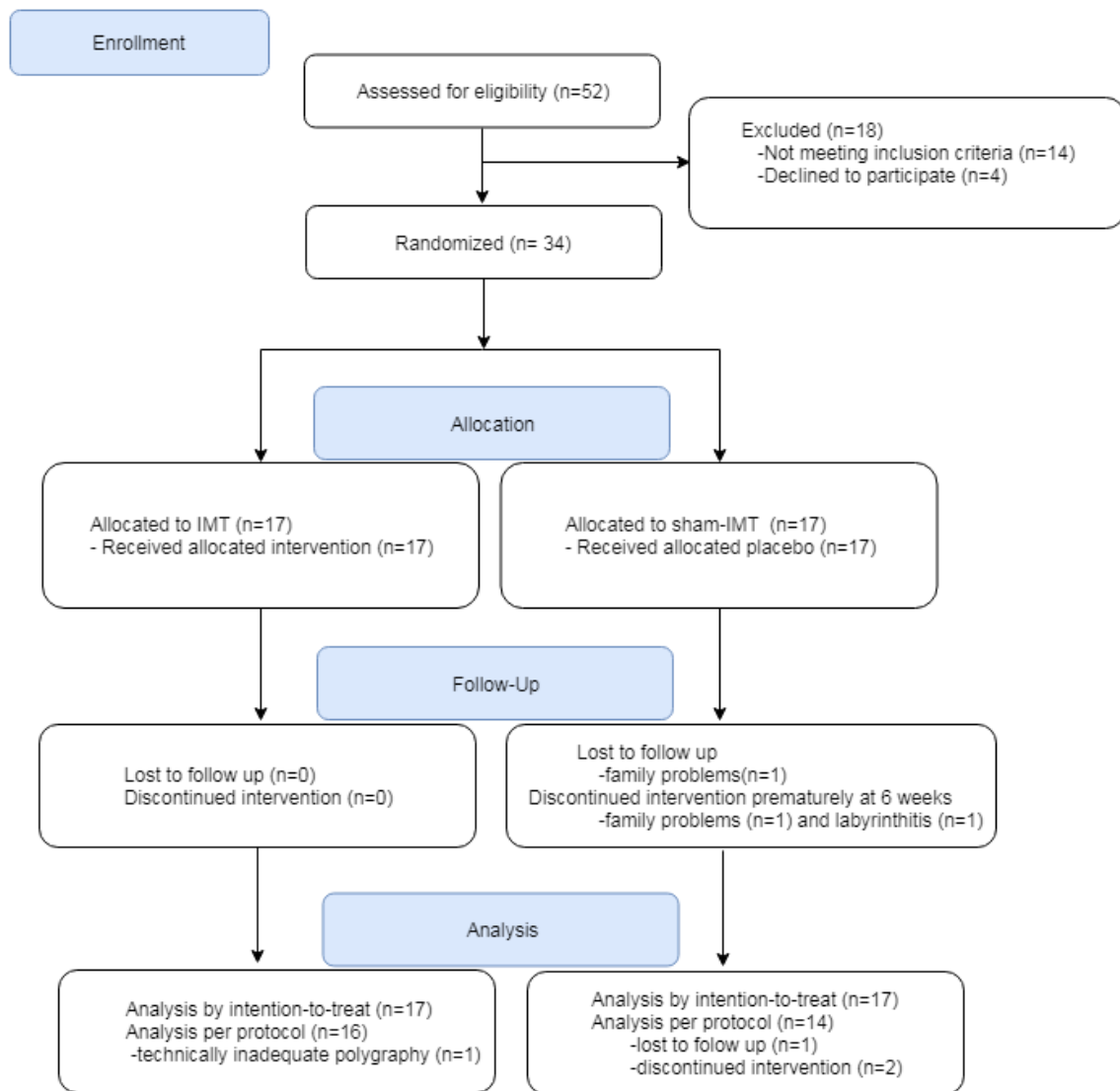


Figure 1- Flow diagram of patient recruitment and progress through the randomized controlled trial.

Eligibility criteria

Inclusion criteria were: age between 65 and 80 years, apnea-hypopnea index between 15 and 40 events per hour diagnosed by home respiratory polygraphy, and consent by signing the respective form. Exclusion criteria were: treatment for sleep apnea, including CPAP; chronic, incapacitating or unstable disease; uncontrolled hypertension, coronary syndrome in the last six months, acute myocardial infarction, recent upper airway trauma, and any physical, mental, or social condition impairing the ability to participate in the trial.

Overnight home respiratory polygraphy

The apnea-hypopnea index in events/hour was measured at baseline and follow-up nights by the same type III portable polygraph using either SOMNOcheck effort, (Weinmann GmbH, Hamburg Germany) or Embletta²¹ portable diagnostic system (PDS, Medcare, Reykjavik, Iceland). Minimum oxygen saturation was also analyzed. Our research group validated the respiratory polygraphy and showed diagnostic performance similar to in-laboratory attended polysomnography.²²

Respiratory muscle strength

Maximal inspiratory pressure (MIP) and maximal expiratory pressure (MEP) were measured with a calibrated digital pressure transducer (MVD500, Globalmed, Brazil). The pressure inside a non-collapsible mouthpiece with an orifice of 1.0 mm in diameter to minimize generation of pressure by the facial muscles was monitored. Subjects were encouraged to perform a maximum inspiratory effort from residual volume against the occluded mouthpiece. Care was taken to ensure a stable pattern of quiet breathing prior to the complete expiration. To measure MEP, subjects performed a

maximal inspiration to total lung capacity against the occluded mouthpiece. The instrument recorded the maximal effort maintained for one second. Subjects rested for at least 30 seconds between efforts. The maximum value of three maneuvers of inspiratory and expiratory efforts that varied less than 20% was recorded and used as, respectively, the MIP and the MEP.²³

Lung function

Lung function was measured by a JaegerTM spirometer (Vyair Company, Germany) with SentrySuite softwareTM (version 2.11, USA). Patients were seated with flexed knees at 90°, performed inspirations up to the total lung capacity (TLC), and then exhaled forcedly to their residual volume (RV) to obtain the variables forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in 1 s (FEV1) and FEV1/FVC.²⁴ The test was replicated at least three times. The best maneuver was used.

Ultrasonography

One radiologist performed the ultrasound exams using the Philips HD15 ultrasound apparatus (Koninklijke Philips Electronics N.V. 2009, Amsterdam) with a 12.5 MHz high-resolution linear transducer. The transducer was placed first on the anterior and later on the median axillary line of the right hemithorax. The subjects were evaluated in dorsal decubitus position. The diaphragm thickness was measured in the longitudinal axis of the body in each line, around the eighth costal space. The three measurements were performed in the right anterior axillary line and the right middle axillary line. The muscle should remain in a parallel position in relation to the thoracoabdominal wall, around the inferior border of the liver. The diaphragm thickness was assessed by

measurements during basal respiration and at total lung capacity and at residual volume.²⁵

Anthropometry, bioimpedance and blood pressure

Measurements of weight and height were performed in a calibrated and certified clinical scale. Circumferences were measured with a graduated measuring tape. Neck circumference was assessed above the thyroid cartilage and waist at the narrowest point between the lowest rib and the iliac crest. Blood pressure measurements were performed with a standard aneroid sphygmomanometer. The assessment of body composition was performed using a tetrapolar bioelectrical impedance device (Biodynamics, model 450, WA, USA).^{26,27}

Adherence to the protocol

All patients completed an IMT log sheet (Supplementary material) in which the date and time of exercises were recorded. They have also recorded if the exercises were performed completely and if there were any difficulty in performing. The number of exercise sessions planned was 88 for each patient. The percentage of fully performed sessions was considered a metric of adherence. This ratio was employed in statistical analyses as a potential mediator of the effect of training.

Training protocol

IMT was performed with the Powerbreathe[®] Medic device. The participants allocated to the IMT group performed the exercises with progressive load. The participants in the sham-IMT group performed the same exercises with the same apparatus, keeping the protocol of series, repetitions, and frequency of breathing

exercises. The device remained with the loading piece detached (inspiratory pressure below 10 cm H₂O) during the eight weeks.

The IMT group performed the exercises as follows: in the first and second weeks, the participants were instructed to perform the breathing exercises three times a week, twice a day, with load of 50% of the maximum inspiratory pressure, preset in the device by one researcher every two weeks. The exercises consisted of inspirations from residual volume to total lung capacity followed by a period of rest of up to 30 seconds, repeated 30 times. After a period of rest, they breathed through the loaded device at tidal volume, trying to maintain a breathing rate of 15 to 20 breaths/min, during 15 minutes.

At the end of the second week, during a visit to the research center, the MIP and MEP were reassessed. The device was adjusted then to a load of 60% of the MIP. The same series and repetitions were kept unaltered but the exercise frequency was increased to five days a week, during the third and fourth weeks. At the end of the fourth week, a new assessment visit was scheduled to determine the MIP and MEP. The device was set to a load of 70% of the MIP. The patients were instructed to perform the same series and repetitions but the exercise frequency was increased to seven days a week during the fifth and sixth weeks. At the end of the sixth week, a further assessment of MIP and MEP and a load adjustment to 80% of the MIP were implemented. The patients were instructed to perform the same series, repetitions, and exercise frequency during the seventh and eighth weeks. At the end of study, the interested participants were instructed to keep the IMT routine 3 times a week.²⁸

Outcomes assessment

Outcomes were assessed at baseline and after eight week of intervention. The primary outcome was the change in OSA severity assessed by the group \times time interaction of AHI. This value was obtained pre- and post-intervention by home sleep apnea test. Secondary outcomes as anthropometry, assessment of body composition, spirometry, diaphragm echography, and manovacuometry were performed at baseline and on the day of the final sleep test.

Statistical analysis

Sample size calculation was performed for tests of means difference after repeated measures, within-between interactions, analysis of variance approach, using G*Power software.²⁹ For an expected effect size of 0.3, a power of 90 per cent, alpha error probability of 5 per cent, and a correlation between two repeated measures of 0.5, in two-arm design, the required sample size was calculated as 16 in each group, totaling 32 individuals.

Statistical analysis was performed using SPSS (v18; SPSS, Chicago IL). Nominal and ordinal data were reported as percentages. Scalar data were described as means and standard deviations, even if the distributions were non-normal. The analyses were performed per protocol and per intention to treat (ITT) with last- observation- carried- forward imputation. Tests for significance of differences between and within groups, from baseline to follow-up, and time \times group interactions were performed using generalized estimating equations (GEE). For all analyses, outcome variables were tested by time (before and after intervention) and group (IMT and sham-IMT) interaction. Possible mediators of the AHI change were included in the model to test their association with the outcome. Spearman's rho was used to test the correlation between

the main outcomes and possible mediators. Results with a probability of alpha error lower than 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

Figure 1 depicts the participant enrollment and randomization processes, accomplished between October 2016 and April 2018. Thirty-one participants successfully completed the baseline and follow-up home sleep apnea testing and visits. Two patients abandoned the study after six weeks of sham-IMT and underwent the follow-up home sleep apnea testing at six weeks. In one case of the IMT group, the second home sleep apnea testing was not technically adequate after two attempts and could not be repeated further due to severe influenza symptoms; in one case in the sham-IMT group, the patient abandoned the protocol at the four-week visit due to disease in the family. These cases were included in the ITT analysis after last-observation-carried-forward imputation.

Characteristics of the 34 participants are shown in Table 1. Adherence to the protocol assessed by the IMT log sheet was 93% in the IMT group and 83% in the sham-IMT group.

The individual values and mean estimates of AHI in the two groups at baseline and follow-up are displayed in Figure 2. The time \times group interaction was significant with an alpha error probability of either 0.023, using ITT analysis, or of 0.007, using per protocol analysis. The baseline anthropometric, clinical, and polygraphic data of the four excluded patients did not differ from the data of the remaining patients.

The secondary outcomes and variables of interest are presented in Tables 2 and 3. Group differences were significant for delta MIP and delta systolic office blood pressure. Time \times group interaction was significant for MIP. Delta diaphragm thickness

showed the least effect size with average changes in the fraction of millimeter range, below the resolution of the linear transducer employed.

Possible mediators of the changes in OSA severity were tested. The correlations between delta AHI and delta lowest SaO₂ with delta diaphragm thickness, delta maximal inspiratory pressure and delta functional vital capacity were non-significant (Table 4).

To adjust the delta AHI time × group interaction to maximal inspiratory pressure, diaphragm thickness, and functional vital capacity, further analyses in GEE models were attempted (Table 5). Including each one of these variables, and the three variables simultaneously, the time × group interaction remained significant in all the models except in the model with maximal inspiratory pressure alone. Forced vital capacity increased the Wald chi-square of the interaction but was non-significantly associated with delta AHI as the remaining control variables were.

Table 1. Characteristics of subjects at baseline

Variables	Sham-IMT, n=17	IMT, n=17
Sex- male (%)	47	53
Age- years	71 ± 3.9	71 ± 3.6
Weight- Kg	76 ± 11	74 ± 10
Height- cm	163 ± 7.5	166 ± 8.8
Lean mass- Kg	49 ± 7.5	49 ± 12
Fat mass- Kg	25 ± 7.6	25 ± 6.6
Apnea-hypopnea index- events/hour	23 ± 5.7	26 ± 8.2
Diaphragm thickness at residual volume- cm	0.2 ± 0.06	0.2 ± 0.07
Forced expiratory volume in 1s(FEV1)- L	2.0 ± 0.4	2.4 ± 0.6
FEV1 (%predicted)	83 ± 12	91 ± 17
FVC (%predicted)	86 ± 12	88 ± 15
FEV1/FVC	76 ± 8.9	80 ± 5.9
FEV1/FVC (%predicted)	97 ± 11	103 ± 7.4
Mean oxygen saturation- %	94 ± 1.3	94 ± 1.3
Lowest oxygen saturation- %	81 ± 4.4	82 ± 4.3
Hypertension- n	8/17	6/17
Use of antihypertensive medication- n	8/17	6/17
Diabetes mellitus- n	1/17	2/17

Values are mean and standard deviation

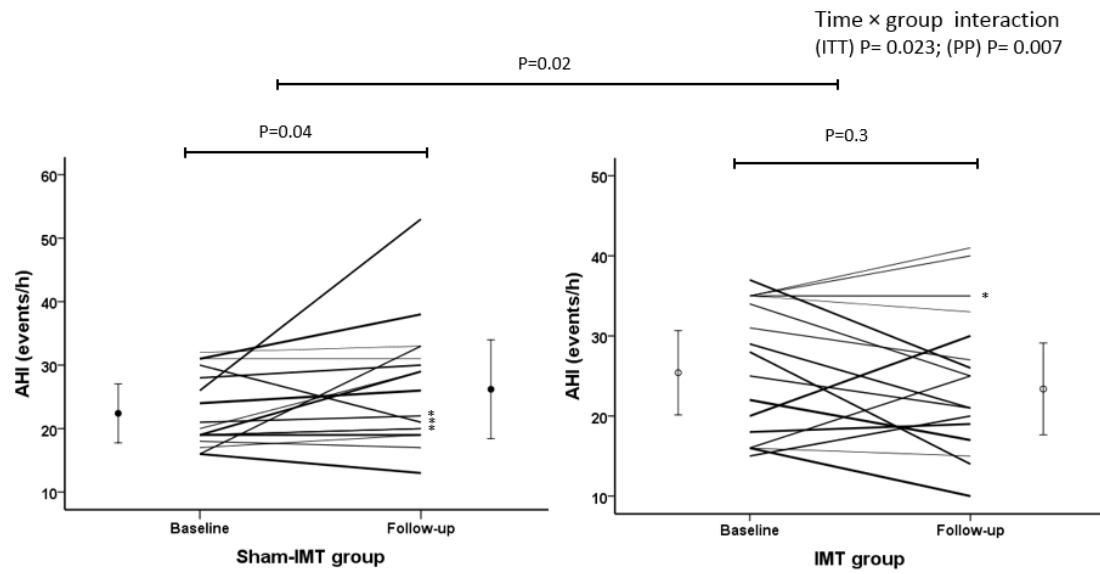


Figure 2. Plot of the AHI changes in the sham-IMT and IMT groups at baseline and follow up. The plot include all randomized subjects. The P values are provided for both intention-to-treat (ITT) and per protocol analyses (PP) with four excluded marked with asterisk. Despite the significance, the effect size in delta IAH is of only 0.15

Table 2. ITT analysis of secondary outcomes measures in the study participants

Outcome	Baseline value	Mean delta follow-up minus baseline (95% CI)	Bonferroni P value for delta treatment versus sham	P value for time × group interaction	Effect size of delta treatment vs. delta sham
Maximal inspiratory pressure–cmH ₂ O					
Sham	69 ± 27	3.8 (-3.5 to 11.3)	–	<.001	.57
IMT	75 ± 24	27 (19 to 35)	<.001		
Maximal expiratory pressure–cmH ₂ O					
Sham	86 ± 38	-1.7 (-5.05 to 8.58)	–	.069	.19
IMT	88 ± 26	7.8 (-.10 to 15)	.053		
Diaphragm thickness at total lung capacity–cm					
Sham	0.5 ± 0.17	-.03 (-.11 to .06)	–	.153	.07
IMT	0.4 ± 0.10	.04 (-.01 to .10)	.162		
Forced vital capacity–L					
Sham	2.8 ± 0.7	-.04 (-.12 to .04)	–	.075	.17
IMT	3.1 ± 0.7	.09 (-.02 to .20)	.114		
Lowest oxygen saturation–%					
Sham	81 ± 4.4	.76 (-1.65 to 3.1)	–	.580	.09
IMT	82 ± 4.3	1.6 (-.28 to 3.5)	.094		

Data are shown as mean ± standard deviation and as follow-up minus baseline change (95% confidence interval). P values were obtained from generalized estimating equations with Bonferroni's correction for multiple comparisons. Significant results are shown in bold typeface.

Table 3. Variables of interest in the study participants

Outcome	Baseline value	Mean delta follow-up minus baseline (95% CI)	Bonferroni P value for delta treatment versus sham	P value for time × group interaction
Body weight–Kg				
Sham	76 ± 11	.00 (-.33 to .33)	–	.156
IMT	74 ± 9.9	.44 (-.07 to .96)	.093	
Body mass index– Kg/m ²				
Sham	28 ± 3.1	-.00 (-.13 to .12)	–	.152
IMT	27 ± 3.1	.15 (-.02 to .32)	.087	
Total body water–L				
Sham	36 ± 5.9	-1.4 (-3.7 to .90)	–	.219
IMT	33 ± 7.8	.03 (-0.4 to .01)	.444	
Extracellular water–L				
Sham	14 ± 3.8	.68 (-.91 to 2.2)	–	.408
IMT	15 ± 4.0	-.02 (-.04 to .004)	.105	
Office blood pressure–mmHg				
Systolic				
Sham	125 ± 12	-1.59 (-5.2 to 2.1)	–	.248
IMT	125 ± 13	-4.35 (-7.3 to -1.3)	0.005	
Diastolic				
Sham	77 ± 6.1	-1.29 (-4.2 to 1.6)	–	.310
IMT	78 ± 9.6	1.12 (-2.4 to 4.7)	.543	
Neck circumference–cm				
Sham	40 ± 3.0	-.188 (-.27 to .03)	–	.076
IMT	38 ± 2.9	.118 (-.09 to .32)	.268	
Waist circumference–cm				
Sham	100 ± 8.2	-.24 (-.49 to .02)	–	.057
IMT	97 ± 7.5	.09 (-.12 to .29)	.396	

Data are shown as mean ± standard deviation and as follow-up minus baseline change (95% confidence interval). P values were obtained from generalized estimating equations with Bonferroni's correction for multiple comparisons. Significant results are shown in bold typeface.

Table 4- Spearman’s rho correlation coefficients between two OSA severity outcomes (delta AHI and delta lowest SaO₂) and three treatment outcomes in placebo and intervention groups.

Interventions	Outcomes	Delta AHI (events/hour)	Delta Lowest SaO ₂ (%)
Sham-IMT (n=17)	Delta diaphragm thickness at TLC (cm)	-0.126 (p=0.641)	-0.203 (p=0.450)
	Delta maximal inspiratory pressure (cm)	-0.205 (p=0.430)	-0.037 (p=0.889)
	Delta forced vital capacity (L)	-0.048 (p=0.883)	-0.369 (p=0.238)
IMT (n=17)	Delta diaphragm thickness at TLC (cm)	-0.190 (p=0.466)	-0.279 (p=0.278)
	Delta maximal inspiratory pressure (cm)	-0.224 (p=0.388)	-0.017 (p=0.947)
	Delta functional vital capacity (L)	0.116 (p=0.551)	-0.064 (p=0.813)

Values are rho and significance of the correlations. AHI= apnea-hypopnea index; SaO₂ = oxygen saturation in arterial blood; TLC= total lung capacity

Table 5- Tests of model effects of dependent variable apnea-hypopnea index by time and group. Models 2 to 5 include adjustment for maximal inspiratory pressure, diaphragm thickness at total lung capacity, and forced vital capacity and for all these variables combined.

Source	Wald chi-square	P
Model 1: (Intercept), time, group, time × group		
(Intercept)	4465.190	<.001
Time	.930	.335
Group	.127	.722
Time×group	5.167	.023
Model 2: (Intercept), time, group, time × group, maximal inspiratory pressure		
(Intercept)	536.558	< .001
Time	1.394	.238
Group	.344	.557
Time×group	3.2	.074
Maximal inspiratory pressure	.703	.402
Model 3: (Intercept), time, group, time × group, diaphragm thickness		
(Intercept)	594.671	< .001
Time	.905	.341
Group	.179	.672
Time×group	5.248	.022
Diaphragm thickness	.546	.460
Model 4: (Intercept), time, group, time × group, forced vital capacity		
(Intercept)	170.788	< .001
Time	2.252	.133
Group	.004	.949
Time×group	6.982	.008
Forced vital capacity	.013	.908
Model 5: (Intercept), time, group, time × group, maximal inspiratory pressure, diaphragm thickness, forced vital capacity		
(Intercept)	124.462	< .001
Time	4.593	.032
Group	.185	.667
Time×group	5.265	.022
Maximal inspiratory pressure	3.006	.083
Diaphragm thickness	2.720	.099
Forced vital capacity	.377	.539

Significant results of tested variables are shown in bold typeface

DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the first randomized controlled trial to assess the effect of IMT on obstructive sleep apnea severity of older persons. The present study showed that the IMT group completed the protocol after eight weeks with an average reduction in AHI of only 1.6 events per hour while in the sham-IMT group the AHI increased by 3.9 events per hour. Although the time \times group interaction is significant, the effect size (0.15) is clinically unimportant.

The IMT protocol implemented is similar to other studies in older persons regarding the load used and the duration in weeks of the IMT.^{15,30} Mills et al.'s¹⁵ and Aznar-Lain et al.'s³⁰ performed IMT in 34 and 18 older individuals, respectively, with a duration of 8 weeks. In the Mills et al.'s¹⁵ study, participants performed 30 consecutive dynamic inspiratory efforts twice daily using PowerBreathe[®]. The initial load was 50% of MIP. In Aznar-Lain et al.'s³⁰ study, participants performed of eight to ten series of five to six replicates, five times a week, with load adjustment ranging from 50 to 80% of MIP.

IMT was applied in adults with OSA. In the Vranish et al.'s¹⁹ study, 24 adults unable to use CPAP had sleep and cardiovascular function assessed after six weeks. The IMT group showed reduction in blood pressure levels, serum catecholamines and improved MIP, subjective sleep quality but no changes in AHI. Souza¹⁸ studied the effect of IMT on sleep and functional capacity to exercise in 16 subjects with obstructive sleep apnea. After 12 weeks of moderate load, IMT resulted in improved sleep quality without significant repercussion on functional capacity to exercise or excessive daytime sleepiness. MIP improved both in the IMT and sham groups with no time \times group interaction. In this study, the subjects did not perform polysomnography after IMT.

Our IMT group showed an increase of MIP as expected and also reported previously.^{15,18,19,30,31} In average, a 37% more negative pressure is observed and we had a 36% improvement.

In our study, no significant time \times group interactions for lung function measurements were found. This agrees with Mills et al.'s¹⁵ study in which they performed IMT in 34 older adults with no significant improvement in spirometry variables. Similarly the above cited studies in patients with OSA also found no significant improvement of spirometry variables.^{18,19}

Ultrasound has been used previously to evaluate diaphragm thickness in the zone of apposition at different lung volumes and reported significant increase.³² Souza et al.'s³¹ evaluated diaphragm thickness in 22 elderly women after eight weeks of IMT. The training group showed significant increase in diaphragm thickness. In our study, no significant differences were found between groups in the diaphragm thickness measures. Because none of the studies reported time \times group interaction it is difficult to compare with our results.

We found that the IMT group showed significant reduction of office systolic blood pressure. Previous studies reported that IMT lowers blood pressure³³ and reduces sympathetic activity.³⁴

This study has several limitations. The sample size is small but was calculated to detect effect sizes of 0.3 limited to detect differences between groups. The post-hoc power was calculated as 0.49 because the effect size observed was 0.15 and the correlation between repeated measures was 0.6. If it were of interest to provide a therapy with this effect size, the sample would need to be resized to 70 cases.

Because we did not find diaphragm thickening, it is possible that the intensity or the duration of the exercises was insufficient. However, the improvement in MIP was within the range reported in the literature, indicating that the exercise was adequate. The more likely explanation would be the technical difficulty of obtaining comparable measurements of diaphragm thickness in two occasions, considering the resolution of the probe of 1-1.5 millimeter.

The generalizability of findings is limited by the age range and apnea severity. The mean age of the participants, 71 years, may be insufficient to fully display the consequences of sarcopenia. However, 59% of them had baseline MIP in the muscle weakness range. The average baseline AHI was of moderate OSA, 25 events per hour, ranging from 15 to 40. CPAP would be a standard indication in such cases. It is possible that milder OSA cases could have benefited from this intervention. Large samples, including older ages and lower AHI may be necessary to disclose the actual utility of IMT in OSA.

CONCLUSION

The minor AHI reduction obtained is clinically insufficient to support a recommendation of IMT as an OSA therapy method. Further experiments combining IMT with other interventions that enhance pharyngeal dilator muscles action are of interest before dismissing its importance.

FUNDING

The study was funded by the institutional Research Incentive Fund (FIPE-HCPA), Brazil.

REFERENCES

- ¹ American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
- ² Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, Hamilton GS, Dharmage SC. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2017;34:70-81.
- ³ Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: The HypnoLaus study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(4):310-8.
- ⁴ Lee SD, Kang SH, Ju G, Han JW, Kim TH, Lee CS, et al. The prevalence of and risk factors for sleep-disordered breathing in an elderly Korean population. *Respiration.* 2014;87(5):372-8.
- ⁵ Duran 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(3I):685-9.
- ⁶ Watanabe T, Isono S, Tanaka A, Tanzawa H, Nishino T. Contribution of body habitus and craniofacial characteristics to segmental closing pressures of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(2):260-5.
- ⁷ Kim AM, Keenan BT, Jackson N, Chan EL, Staley B, Poptani H, Torigian DA, Pack AI, Schwab RJ. Tongue fat and its relationship to obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2014;37(10):1639-48.
- ⁸ Wilcox P, Paré P, Road J. Respiratory muscle function during obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 533–539.

⁹ Chien MY, Wu YT, Lee PL, Chang YJ, Yang PC. Inspiratory muscle dysfunction in patients with severe obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2010;35(2):373-80.

¹⁰ Griggs GA, Findley LJ, Suratt PM, Esau SA, Wilhoit SC, Rochester DF. Prolonged relaxation rate of inspiratory muscles in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1989;140(3):706–710.

¹¹ Montserrat JM, Kosmas EN, Cosio MG, Kimoff RJ. Lack of evidence for diaphragmatic fatigue over the course of the night in obstructive sleep apnea. *Eur Respir J.* 1997; 10(1):133–138.

¹² Cibella F, Cuttitta G, Romano S, Bellia V, Bonsignore G. Evaluation of diaphragmatic fatigue in obstructive sleep apnoeas during non-REM sleep. *Thorax* 1997; 52(8): 731–735.

¹³ Strohl KP, Hensley MJ, Hallett M, Saunders NA, Ingram RH Jr. Activation of upper airway muscles before onset of inspiration in normal humans. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1980;49(4):638-42.

¹⁴ Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* 2010;90(1):47-112.

¹⁵ Mills DE, Johnson MA, Barnett YA, Smith WH, Sharpe GR. The effects of inspiratory muscle training in older adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2015;47(4):691-7.

¹⁶ Zembroń-Lacny A, Dziubek W, Rogowski L, Skorupka E, Dąbrowska G. Sarcopenia: monitoring, molecular mechanisms, and physical intervention. *Physiol Res.* 2014;63(6):683-91.

¹⁷ Carvalho do Nascimento PR, Poitras S, Bilodeau M. How do we define and measure sarcopenia? Protocol for a systematic review. *Syst Rev.* 2018;7(1):51.

¹⁸ Souza AKF, Dornelas de Andrade A, de Medeiros AIC, de Aguiar MIR, Rocha TDS,

Pedrosa RP, de Lima AMJ. Effectiveness of inspiratory muscle training on sleep and functional capacity to exercise in obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Sleep Breath*. 2018;22(3):631-639.

¹⁹ Vranish JR, Bailey EF. Inspiratory muscle training improves sleep and mitigates cardiovascular dysfunction in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2016; 39(6):1179–1185.

²⁰ Edwards BA, White DP. Control of the pharyngeal musculature during wakefulness and sleep: implications in normal controls and sleep apnea. *Head Neck*. 2011;33 Suppl 1:S37-45.

²¹ Ng SS, Chan TO, To KW, Ngai J, Tung A, Ko FW, Hui DS. Validation of Embletta portable diagnostic system for identifying patients with suspected obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS). *Respirology*. 2010;15(2):336-42.

²² de Oliveira ACT, Martinez D, Vasconcelos LFT, Cadaval Gonçalves S, do Carmo Lenz M, Costa Fuchs S, Gus M, de Abreu-Silva EO, Beltrami Moreira L, Danni Fuchs F. Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest*. 2009;135(2):330-336.

²³ American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(4):518-624.

²⁴ Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson D, Macintyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pellegrino R, Viegi G. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26(3):511-22

²⁵ Sferrazza Papa GF, Pellegrino GM, Di Marco F, Imeri G, Brochard L, Goligher E, Centanni S. A Review of the Ultrasound Assessment of Diaphragmatic Function in Clinical Practice. *Respiration*. 2016;91(5):403-11.

-
- ²⁶ Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AM, Pichard C; Composition of the ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis-part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004;23(5):1226-43.
- ²⁷ Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gómez J, Lilienthal Heitmann B, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, M W J Schols A, Pichard C; ESPEN. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr.* 2004;23(6):1430-53.
- ²⁸ Romer LM, McConnell AK. Specificity and reversibility of inspiratory muscle training. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(2):237-44.
- ²⁹ Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods.* 2007;39(2):175-91.
- ³⁰ Aznar-Lain S, Webster AL, Canete S et al. Effects of inspiratory muscle training on exercise capacity and spontaneous physical activity in elderly subjects: a randomized controlled pilot trial. *Int J Sports Med.* 2007;28(12):1025-9.
- ³¹ Souza H, Rocha T, Pessoa M, Rattes C, Brandão D, Fregonezi G, Campos S, Aliverti A, Dornelas A. Effects of inspiratory muscle training in elderly women on respiratory muscle strength, diaphragm thickness and mobility. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(12):1545-53.
- ³² Ueki J, De Bruin PF, Pride NB. In vivo assessment of diaphragm contraction by ultrasound in normal subjects. *Thorax.* 1995;50(11):1157-61.
- ³³ Vranish JR, Bailey EF. Daily respiratory training with large intrathoracic pressures, but not large lung volumes, lowers blood pressure in normotensive adults. *Respir Physiol Neurobiol.* 2015;216:63-9.

³⁴ Ferreira JB, Plentz RD, Stein C, Casali KR, Arena R, Lago PD. Inspiratory muscle training reduces blood pressure and sympathetic activity in hypertensive patients: a randomized controlled trial. *Int J Cardiol.* 2013;166(1):61-7.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO NA APNEIA

OBSTRUTIVA DO SONO DO IDOSO: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

“Muscular Inspiratory Training in Sleep Apnea”

MARITSA Trial

Orientador: Prof. Dr. Denis Martinez

**Tese de doutorado apresentada como
requisito para obtenção de título de doutor em
Medicina: Ciências Médicas, da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.**

Porto Alegre

2018

Agradecimentos

Ao meu orientador, professor e doutor Denis Martinez, pelo imprescindível estímulo ao estudo e trabalho, pela paciência e horas destinadas à pesquisa. Obrigada pelo exemplo de perseverança, caráter e de qualidade na ciência.

À minha família, em especial ao meu pai Maurício, meu grande incentivador, pelo exemplo de luta e conquistas através de sua competência e trabalho.

Aos meus colegas do Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa do Sono pelo companheirismo e pela aprendizagem, especialmente aos colegas Sinara Franciscatto, Roberto Pacheco, Emerson Martins e Jhoana Uribe.

Aos sujeitos da pesquisa, obrigada por entenderem a importância do estudo e contribuírem voluntariamente para o avanço da ciência.

Ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul por possibilitar estudo e qualificação de qualidade. Às instituições de fomento à pesquisa: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por acreditarem e incentivarem na concretização das pesquisas científicas.

RESUMO

Apneia obstrutiva do sono se caracteriza por repetidos episódios de obstrução, parcial ou completa, da via aérea superior durante o sono. A prevalência de apneia obstrutiva do sono aumenta com a idade fazendo dela um problema de saúde relevante aos idosos. O esforço respiratório repetitivo contra a via aérea obstruída e a hipóxia intermitente podem ter efeitos deletérios na musculatura inspiratória de pacientes com apneia obstrutiva do sono. O objetivo do estudo foi verificar o efeito do treinamento muscular inspiratório (TMI) sobre o Índice de Apneia-Hipopneia (IAH) em idosos com apneia obstrutiva do sono.

Métodos: Estudo randomizado em 34 idosos com diagnóstico de apneia obstrutiva do sono. Os pacientes elegíveis foram alocados aleatoriamente nos grupos TMI ou grupo sham-TMI. Os sujeitos do grupo TMI realizaram oito semanas de TMI consistindo de 30 inspirações máximas e 15 minutos de treinamento, duas vezes ao dia. A frequência da realização dos exercícios aumentou de três vezes por semana nas duas primeiras semanas, para cinco vezes na terceira e quarta semanas e diariamente nas quatro últimas semanas. A carga foi aumentada a cada duas semanas através da reavaliação da pressão inspiratória máxima (PIM) e do ajuste no dispositivo. Os participantes do grupo sham-TMI realizaram treinamento com a mesma frequência do grupo TMI sem carga no dispositivo. Todos os pacientes foram reavaliados com manovacuometria a cada duas semanas e refizeram os exames de polissonografia, ecografia, espirometria e manovacuometria após 8 semanas.

Resultados: Os pacientes do grupo TMI completaram o protocolo com redução média no IAH de apenas 1,6 eventos/hora (intervalo de confiança- IC de 95% -4,8 a 1,6). No grupo TMI-sham, o IAH aumentou em 3,9 eventos por hora (IC 95% 0,1 a 7,7). Foi

observada interação significativa grupo x tempo no modelo GEE para IAH (P = 0,023) e para PIM (P <0,001). Não houve interação significativa grupo x tempo para pressão expiratória máxima (P= 0,069), espirometria (P= 0,075) e espessura do diafragma (P=0,176).

Conclusão: Embora o TMI tenha sido eficaz em aumentar a PIM em idosos, a pequena redução no IAH obtida parece não ter utilidade clínica se a terapia por AOS for planejada.

Palavras-chave: apneia obstrutiva; sono; idosos; tratamento; treinamento muscular inspiratório.

Registro do estudo: *clinicaltrials.gov* -NCT03190850

ABSTRACT

Obstructive sleep apnea is characterized by repeated episodes of obstruction, partial or complete, of the upper airway during sleep. The prevalence of obstructive sleep apnea increases with age making it a relevant health problem for the elderly. Repeated respiratory effort against the obstructed airway and intermittent hypoxia may have deleterious effects on the inspiratory muscles of patients with obstructive sleep apnea. The objective of the study was to verify the effect of inspiratory muscle training (IMT) on the Apnea-Hypopnea Index (AHI) in the elderly with obstructive sleep apnea (OSA).

Methods: Randomized study in 34 elderly patients with obstructive sleep apnea. Eligible patients were allocated randomly in the TMI or sham-IMT. Subjects in the TMI group performed eight weeks of IMT consisting of 30 maximal inspirations and 15 minutes of training twice daily. The frequency of exercise performed increased from three times a week in the first two weeks to five times in the third and fourth weeks and daily in the last four weeks. The load was increased every two weeks by reassessing the maximal inspiratory pressure (MIP) and adjustment in the device. Participants in the sham-IMT group underwent training with the same frequency as the IMT group with no load on the device. All patients were reassessed with manovacuometrics every two weeks and repeated the examinations of polysomnography, echography, spirometry and manovacuometry after 8 weeks.

Results: All patients in the IMT group completed the protocol with an average reduction in AHI of only 1.6 events per hour (95% confidence interval -4.8 to 1.6). In the sham-IMT group the AHI increased by 3.9 events per hour (95%CI 0.1 to 7.7). Significant group×time interaction was observed in GEE model for AHI (P=0.023) and for MIP

($P < 0.001$). No significant group \times time interaction was observed for maximal expiratory pressure ($P = 0.069$), spirometry ($P = 0.075$) and diaphragm thickness ($P = 0.176$).

Conclusion: Although the IMT was efficacious to increase MIP in elderly persons, the small reduction in AHI obtained seems without clinical usefulness if OSA therapy is intended.

Key words: obstructive apnea; sleep; elderly; treatment; inspiratory muscle training

Registry of study: *clinicaltrials.gov* -NCT03190850

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Estratégias para localizar e selecionar informações	20
Figura 2- Marco conceitual esquemático	21
Figura 3- Alteração do fluxo aéreo e da saturação de oxigênio conforme a obstrução da faringe	23
Figura 4- Critérios para diagnóstico da apneia obstrutiva do sono	26
Figura 5- Percentagem de pessoas com índice de apneia-hipopneia >5, em São Paulo, aumenta com a idade..	33
Figura 6- Prevalência da apneia obstrutiva do sono	34
Figura 7- Imagem de ressonância magnética em sujeito sem apneia do sono e sujeito com apneia do sono grave.....	41
Figura 8- Representação tridimensional do volume da língua por exame de ressonância magnética.	42
Figura 9- Representação esquemática da relação bidirecional potencial entre apneia obstrutiva, apneia central do sono e insuficiência cardíaca (IC).	48
Figura 10- Painel A- Relação entre a variação no deslocamento de fluido da perna e IAH; Painel B- Relação entre deslocamento de fluido e variação na circunferência do pescoço.	50
Figura 11- Influência do uso de meia de compressão, por um dia, no volume de líquido das pernas, na circunferência do pescoço e no IAH. Os valores estão expressos como mediana e intervalo interquartil.	52
Figura 12- Relação entre a variação imediata na circunferência do pescoço à noite e a) índice de apneia e hipopneia e b) saturação mínima de oxigênio arterial.	54

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO

Figure 1- Flow diagram of patient recruitment and progress through the randomized controlled trial.....119

Figure 2- Plot of the changes in AHI in sham-IMT and IMT groups at baseline and follow up. The plot include all randomized subjects in a intention-to-treat analysis.....128

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Classificação da gravidade da apneia do sono	24
Tabela 2- Tipos de polissonografia	25
Tabela 3- Metanálises e revisões das consequências da AOS	35

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO

Table 1. Characteristics of subjects at baseline.....	127
Table 2. ITT analysis of secondary outcomes measures in the study participants.....	129
Table 3. Variables of interest in the study participants.....	130
Table 4- Spearman´s rho correlation coefficients between two OSA severity outcomes (delta AHI and delta lowest SaO2) and three treatment outcomes in placebo and intervention groups.....	131
Table 5- Tests of model effects of dependent variable apnea-hypopnea index by time and group. Models 2 to 5 include adjustment for maximal inspiratory pressure, diaphragm thickness at total lung capacity, and forced vital capacity and for all these variables combined.....	132

LISTA DE ABREVIATURAS EM PORTUGUÊS

AIO – aparelho intraoral de avanço mandibular

AOS – apneia obstrutiva do sono

AVE – acidente vascular encefálico

CPAP – pressão aérea positiva contínua

DERR – despertar esforço respiratório relacionado

HAS – hipertensão arterial sistêmica

IAH – índice de apneia e hipopneia

IMC – índice de massa corporal

PIM – pressão inspiratória máxima

PEM – pressão expiratória máxima

RERA – despertar relacionado ao esforço respiratório

SaO₂ mínima – saturação mínima de oxigênio no sangue arterial

TMI – treinamento muscular inspiratório

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS EM INGLÊS

CPAP – continuous positive airway pressure

IC – confidence interval

OR – odds ratio

REM – rapid eye movement

RERA –respiratory effort-related arousal

Sumário

RESUMO	4
ABSTRACT	6
LISTA DE FIGURAS	8
LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO	9
LISTA DE TABELAS	10
LISTA DE TABELAS DO ARTIGO.....	11
LISTA DE ABREVIATURAS EM PORTUGUÊS	12
LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS EM INGLÊS	13
2. REVISÃO DA LITERATURA	20
2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações	20

3. MARCO CONCEITUAL ESQUEMÁTICO	21
DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO	22
DIAGNÓSTICO DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO	24
Polissonografia	27
Polissonografia do tipo III	27
PREVALÊNCIA DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO	32
CONSEQUÊNCIAS DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO	35
PATOGÊNESE DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO	39
Mecanismos Anatômicos.....	39
Mecanismos Funcionais	43
Diminuição do volume pulmonar	43
Controle neuromuscular: forças dilatadoras e pró-colapso da faringe	44
Tensão Superficial	47
Deslocamento de fluidos das pernas para a região perifaríngea.....	47
Acúmulo de fluidos nas pernas.....	48
TRATAMENTO DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO	55
CPAP	55
Aparelho Intra-Oral	57
Cirurgia.....	58
Redução de Peso	59
Intervenções comportamentais	60
Decúbito lateral durante o sono	60

Cabeceira elevada	60
Reduzir ingestão de bebidas alcoólicas	61
Evitar medicações depressoras da ventilação	62
Tratamento farmacológico.....	63
Medicações	63
Exercício físico	64
Exercício orofaríngeo	64
Meia elástica.....	65
Alterações estruturais do sistema respiratório relacionadas com a idade.....	66
Alterações na caixa torácica	67
Função muscular respiratória.....	67
Alterações da faringe relacionadas com a idade.....	69
Grupos musculares faríngeos e modulação respiratória	69
TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO	71
Relação entre força da faringe e do diafragma	76
4. JUSTIFICATIVAS.....	77
HIPÓTESE CONCEITUAL.....	77
5. OBJETIVOS	78
5.1 OBJETIVO PRIMÁRIO	78
REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA.....	79

ARTIGO.....	115
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	144
7. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	144
ANEXOS.....	145

1. INTRODUÇÃO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é caracterizada por repetidos episódios de obstrução parcial ou completa da via aérea superior durante o sono.¹ A prevalência da apneia obstrutiva do sono, definida pela presença de índice de apneia-hipopneia (IAH) com mais de cinco eventos por hora na população em geral é de 9 a 38 por cento.² Com o aumento da idade, a prevalência, na média de três estudos, chega a 90% em homens e em 78% das mulheres.^{3,4,5}

Apneias obstrutivas do sono ocorrem exclusivamente devido à perda de tônus da musculatura que estabiliza a via aérea. A faringe representa o mais longo segmento colapsável da via aérea superior e depende dos músculos abdutores para se manter patente.

Além dos aspectos funcionais implicados na apneia obstrutiva do sono, existem fatores anatômicos importantes. Obesidade e circunferência do pescoço são importantes preditores de apneia obstrutiva do sono por refletirem o acúmulo rostral de gordura, estreitando a faringe e aumentando sua colapsabilidade.⁶ Gordura acumulada na língua é o principal determinante da gravidade da apneia obstrutiva do sono.⁷

O sono reduz o desempenho de todos os componentes do controle da respiração e deixa a faringe exposta ao risco de apneia obstrutiva por seu colapso. Na inspiração, antes da contração do diafragma começar a gerar pressão negativa, é imperativo recrutar músculos abdutores para estabilizar a via aérea e a parede torácica, desde a asa do nariz em sentido caudal.⁸

O treinamento muscular inspiratório (TMI) é realizado com exercícios em aparelhos como Threshold[®] e PowerBreathe[®] que através de ajustes, geram resistências

inspiratórias crescentes. Esses exercícios melhoram a pressão inspiratória máxima em idosos.⁹ TMI em pacientes com apneia do sono melhorou apenas a qualidade do sono medida por questionário.¹⁰ Em outro estudo que comparou casos de apneia obstrutiva do sono antes e depois do TMI¹¹, o índice de apneia-hipopneia não se alterou significativamente. Apenas a pressão arterial e os níveis plasmáticos de catecolamina mostraram melhora. Numa ampla busca, em várias bases de dados, não se encontraram outros artigos sobre TMI na apneia obstrutiva do sono.

Apesar de esses estudos indicarem que adultos não melhoram da apneia obstrutiva do sono com TMI, nossa hipótese supõe a melhora na gravidade da apneia obstrutiva do sono após o TMI, em idosos, por terem esses indivíduos músculos mais flácidos, com maior chance, portanto, de responder ao TMI. Como durante a inspiração forçada, os músculos abdutores da faringe são recrutados¹² consideramos que TMI melhorará o desempenho inspiratório global, não apenas do diafragma, incluindo a estabilização da faringe, com diminuição dos episódios de obstrução e conseqüentemente melhora da apneia obstrutiva do sono em pacientes idosos.

Não se encontra na literatura nem nas bases de registro como o *clinicaltrials.gov*, ensaio clínico randomizado sobre o efeito do treinamento muscular inspiratório na gravidade da apneia obstrutiva do sono, em idosos com apneia do sono. A plausibilidade da hipótese acima descrita e a lacuna no conhecimento atual justificam o presente estudo.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

A revisão da literatura foi realizada nas bases de dados PUBMED, LILACS, CAPES e SCIELO no período de 1960 a 2018. Foram realizadas buscas através do termo “obstructive sleep apnea” de forma independente e combinada com os demais termos conforme a figura abaixo.

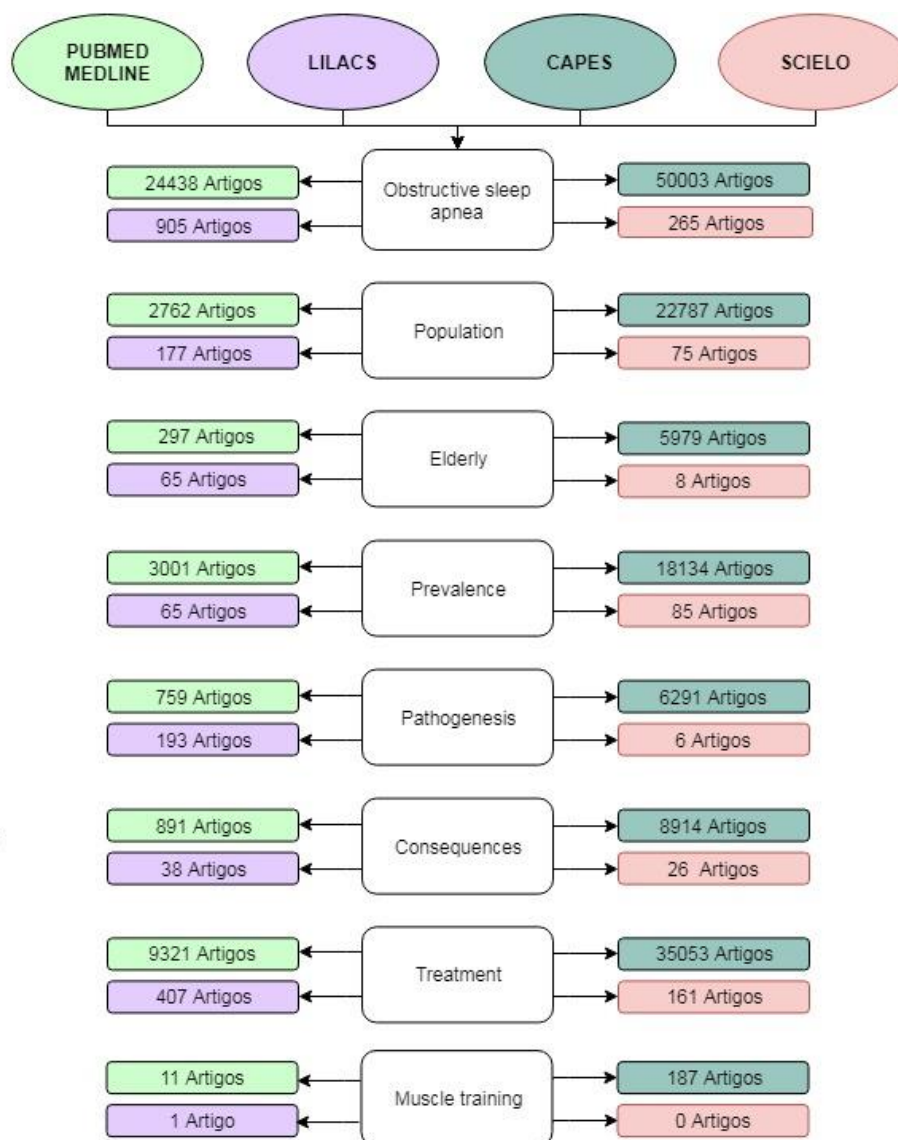


Figura 1- Estratégias para localizar e selecionar informações

3. MARCO CONCEITUAL ESQUEMÁTICO

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

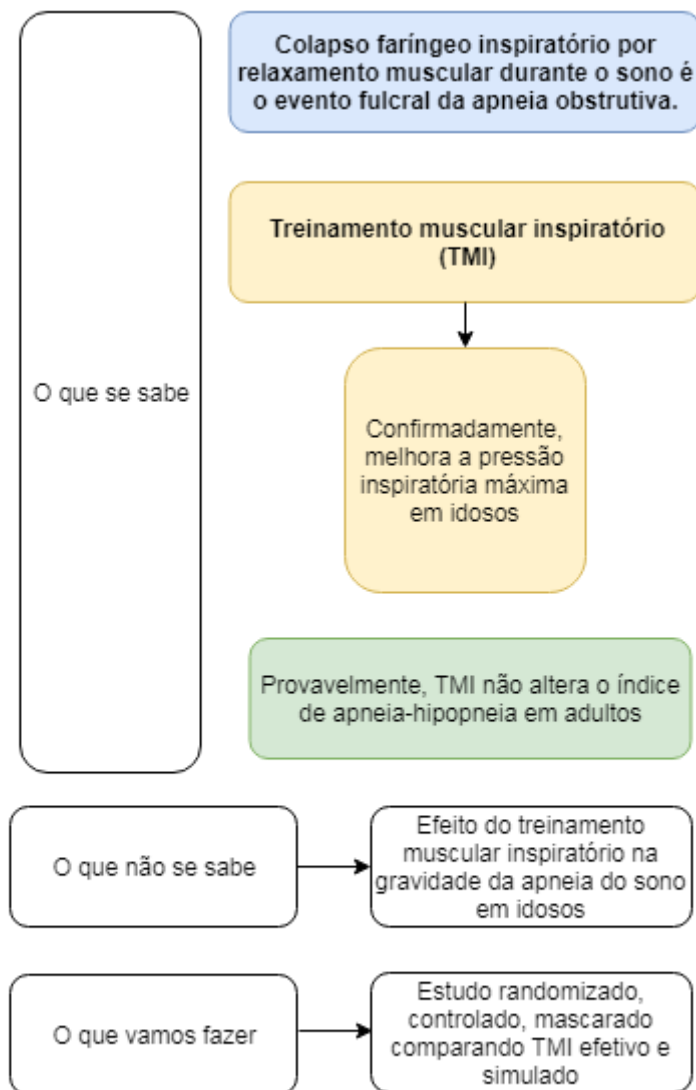


Figura 2- Marco conceitual esquemático

DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO

O termo distúrbios respiratórios do sono refere-se à perturbação que ocorra na ventilação durante o sono. Dentro das possíveis perturbações, as mais comuns são as apneias e hipopneias. Apneia do sono, síndrome da apneia do sono, síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono, apneia obstrutiva do sono (AOS), transtornos respiratórios do sono se aplicam à doença caracterizada por pausas respiratórias durante o sono.

Apneia é a cessação, obstrução total ou redução de mais de 90% no fluxo da ventilação por mais de 10 segundos acompanhada de dessaturação da oxihemoglobina maior que 3% a partir da linha de base, ou evidência de despertar no eletroencefalograma. A hipopneia é a obstrução parcial do fluxo aéreo com redução de mais de 50% na amplitude da ventilação, também por mais de 10 segundos e igualmente acompanhada de dessaturação maior que 3% ou despertar durante o sono.^{13,14}(Figura 3, adaptada de Somers e cols).¹⁵

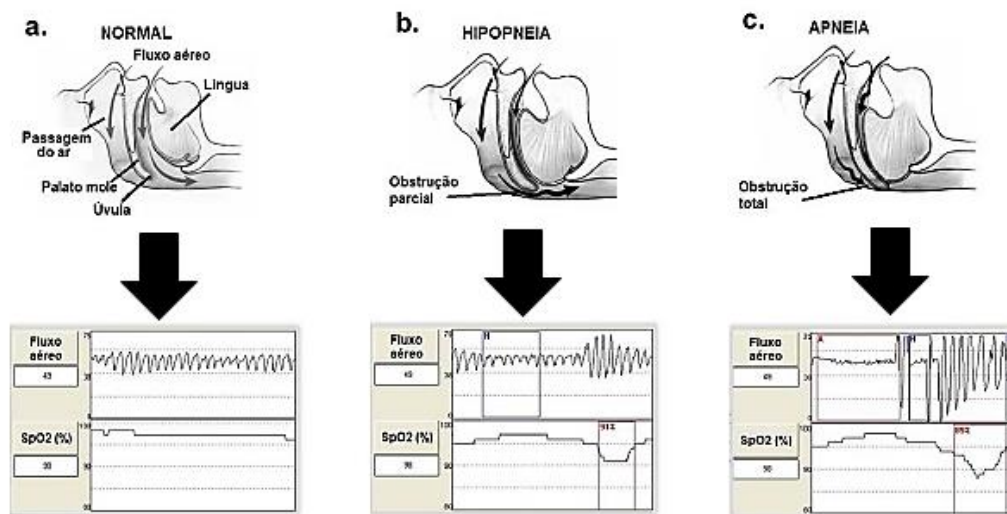


Figura 3- Alteração do fluxo aéreo e da saturação de oxigênio conforme a obstrução da faringe

Painel A- mostra o fluxo aéreo e a saturação de oxigênio normais; Painel B- mostra a obstrução parcial do fluxo aéreo e a queda da saturação; Painel C- mostra a obstrução total do fluxo aéreo e a queda da saturação.

As apneias e hipopneias podem ser de origem central ou obstrutiva. A apneia central ocorre por cessação do comando central que gera esforço ventilatório. Essas apneias ocorrem principalmente em pessoas com dano neurológico, insuficiência cardíaca congestiva ou usando drogas depressoras da ventilação. A apneia obstrutiva do sono caracteriza-se por obstrução parcial ou completa da via aérea superior com duração de no mínimo 10 segundos e que se repetem até centenas de vezes numa noite. Além de apneias e hipopneias o sono pode ser interrompido por despertares esforço respiratório-relacionados ou DERR, mais conhecidos na sigla em inglês, RERA, *respiratory effort related arousal*. Nesses eventos, o grau de obstrução da faringe é mínimo e a queda na

ventilação é insuficiente para produzir asfixia. Entretanto, o esforço ventilatório aumentado leva a um despertar. Esses despertares, mesmo não acompanhados por hipoxemia, produzem consequências similares às das apneias e hipopneias.

A gravidade da apneia obstrutiva do sono é classificada de acordo com o IAH. Esse índice é determinado dividindo o número total de episódios de apneias e hipopneias pelo número de horas de sono. (Tabela 1)

Tabela 1- Classificação da gravidade da apneia do sono

IAH	Classificação
< 5	Normal
5 – 14	Leve
15 – 29	Moderada
≥ 30	Grave

Classificação conforme a Academia Americana de Medicina do Sono¹

DIAGNÓSTICO DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

Pacientes com apneia obstrutiva do sono relatam ronco, despertar com sensação de asfixia ou sufocamento e sonolência excessiva diurna. Outros sintomas comuns são: sono não restaurador, dificuldade em iniciar ou manter o sono, fadiga ou cansaço.¹⁶ Indicadores de apneia obstrutiva do sono incluem história familiar da doença ou apresentações anatômicas sugestivas de apneia obstrutiva do sono, por exemplo, via aérea orofaríngea estreita ou marcadores de obesidade, como aumento da circunferência do pescoço.¹⁷

O exame padrão-ouro para diagnóstico de apneia obstrutiva do sono é a polissonografia. Esse procedimento tem custo elevado e exige a presença do paciente durante uma noite em laboratório do sono. Assim, o diagnóstico com monitores portáteis que realizam poligrafia portátil, também chamada de estudo do sono domiciliar, tem sido cada vez mais utilizado.¹⁸ Ensaio randomizados mostraram que o diagnóstico domiciliar é equivalente ao diagnóstico laboratorial.^{19,20,21} Na tabela 2 estão apresentados os tipos de polissonografia.

Tabela 2- Tipos de polissonografia

Tipo	Local do exame/ supervisão	Número de canais	Variáveis	Identifica sono/vigília
I	Laboratório do sono/ Supervisionado por técnico capacitado	14-16	EEG, EOG, EMG, ECG, FC, fluxo aéreo/esforço, oximetria	Sim
II	Domiciliar/ sem supervisão técnica	7-16	EEG, EOG, EMG, ECG, FC, fluxo aéreo/esforço, oximetria	Sim
III	Domiciliar/ sem supervisão técnica	≥ 4	ECG, FC, fluxo aéreo/esforço, oximetria	Não
IV	Domiciliar/ sem supervisão técnica	1-3	Todos os monitores não classificados como tipo III, em geral, apenas registro de oximetria com saturação de oxigênio arterial e frequência cardíaca	Não Podem incluir acelerômetros para identificar os despertares do sono

EEG: eletroencefalograma; EOG: eletrooculograma; EMG: eletromiograma; ECG: eletrocardiograma; FC: frequência cardíaca.

Questionários validados como escala de sonolência de Epworth,²² questionário de Berlim,²³ STOP-Bang²⁴ e índice de qualidade do sono de Pittsburgh²⁵ são utilizados durante as consultas como método de fácil aplicação para a triagem de casos suspeitos de apneia obstrutiva do sono, mas a *American Academy of Sleep Medicine Clinical*

Practice Guideline ²⁶ recomenda não utilizar ferramentas clínicas, questionários e algoritmos de previsão para tratar apneia obstrutiva do sono em adultos na impossibilidade de confirmar o diagnóstico por polissonografia ou estudo do sono domiciliar.

Os critérios da *American Academy of Sleep Medicine*¹ para diagnóstico da apneia obstrutiva do sono estão na figura 4.

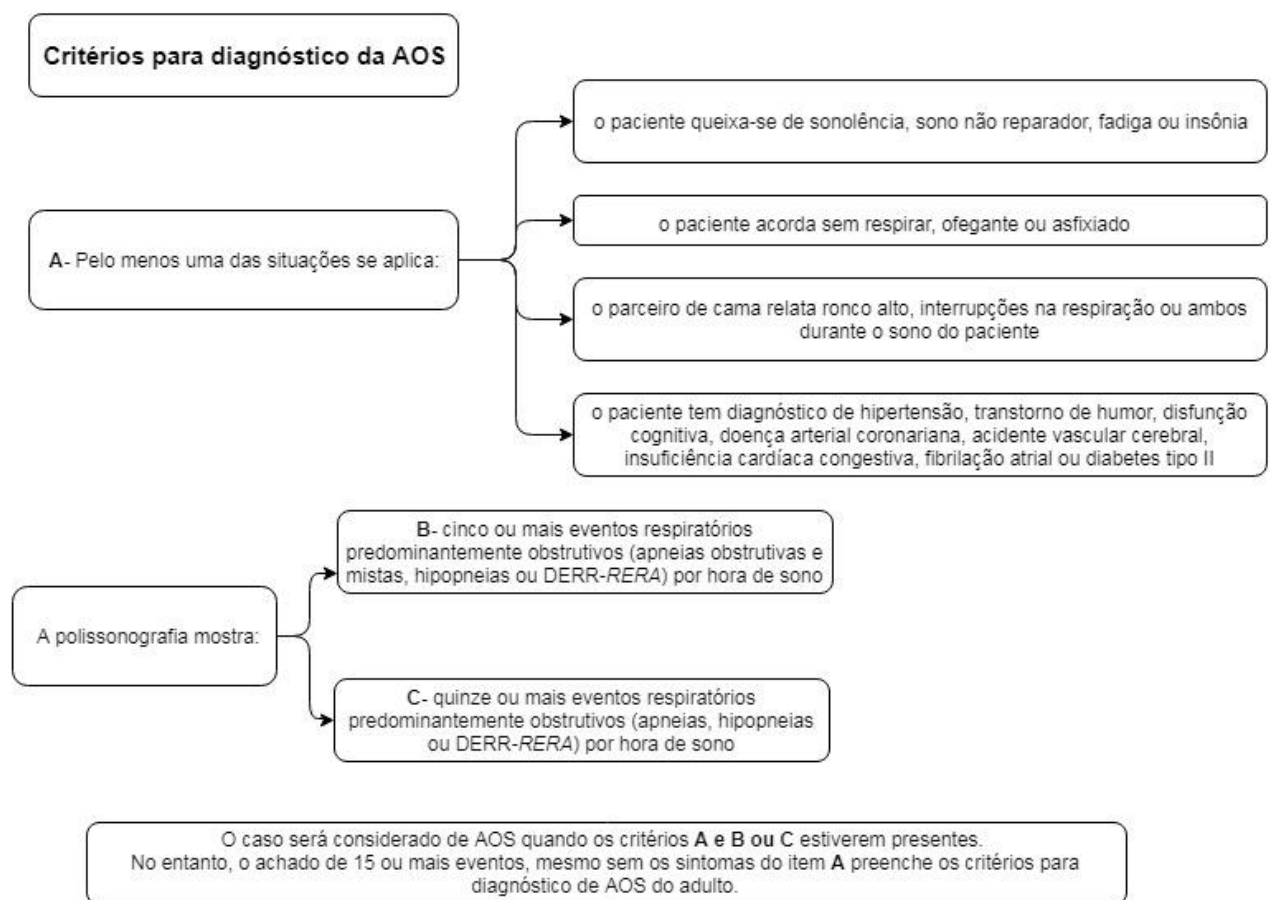


Figura 4- Critérios para diagnóstico da apneia obstrutiva do sono

Polissonografia

A polissonografia é classificada em níveis I, II, III e IV. Para a polissonografia em laboratório são utilizados dispositivos do tipo I. Já os aparelhos dos tipos II, III e IV são monitores portáteis do sono para teste de apneia do sono em casa.²⁷

A polissonografia é realizada durante a noite inteira em laboratório do sono, com o local em condições adequadas de luz e temperatura e grau mínimo de ruído. O exame é monitorado por profissional capacitado, com competência técnica para viabilizar a qualidade do registro e possibilitar intervenções durante o exame, se necessário. Os registros do exame devem ser revisados por médico capacitado em medicina do sono.

Durante o exame é possível avaliar o padrão de sono e vigília por meio de sensores. São feitos registros simultâneos de variáveis eletrofisiológicas, como: atividade elétrica cerebral – eletroencefalograma, movimento dos olhos – eletrooculograma, atividade dos músculos – eletromiograma, frequência cardíaca, fluxo aéreo, esforço respiratório, oxigenação do sangue – oximetria, ronco e posição corpórea.²⁶

Polissonografia do tipo III

Estudos diagnósticos de apneia do sono podem ser realizados em casa. São chamados de “*home sleep apnea test*” (HSAT), polissonografia nível III ou poligrafia respiratória. A poligrafia respiratória permite o exame simplificado da respiração durante o sono, em casa, no ambiente em que o paciente está familiarizado e confortável, com menor custo e tempos de espera mais curtos do que a polissonografia em laboratório do sono.²⁸ A poligrafia respiratória em casa também torna o exame mais acessível e aceitável. Dentre as desvantagens estão a ausência de técnico capacitado para colocação do aparelho e para realizar ajustes necessários, a potencial perda de

dados e maior tendência a falhas. Os dados limitados, principalmente a falta do registro de sono, dificulta a interpretação dos resultados e pode causar erro no cálculo do índice de apneia-hipopneia por estimar erradamente o tempo dormindo. Por exemplo, quando o paciente dorme poucas horas, a poligrafia respiratória subestima o IAH, aumentando a probabilidade de um resultado falso-negativo.

De acordo com a Academia Americana de Medicina do Sono²⁷, um monitor do tipo II é um monitor portátil com número de canais maior ou igual a sete. O monitor do tipo III, tem de quatro a sete canais, e o monitor do tipo IV tem de um a dois canais, sendo um deles o canal da oximetria. A Academia Americana de Medicina do Sono²⁹ considera um dispositivo adequado como aquele que incorpora um mínimo dos seguintes sensores: fluxo nasal, oximetria e pletismografia de indutância respiratória torácica e abdominal.

Os dispositivos de monitoramento do tipo II podem gravar as mesmas variáveis que os dispositivos do tipo I. A principal diferença em relação aos dispositivos do tipo I é que eles podem ser usados fora do laboratório do sono e não há técnico presente durante a gravação.

Os dispositivos de monitoramento tipo III medem tipicamente entre quatro e sete variáveis fisiológicas, incluindo duas variáveis respiratórias (esforço respiratório e fluxo aéreo), uma variável cardíaca (frequência cardíaca ou eletrocardiograma) e saturação arterial de oxigênio via oximetria de pulso. Alguns dispositivos possuem sinais adicionais que podem detectar o ronco, determinar a posição do corpo ou detectar movimento. As variáveis do sono (por exemplo, estágios do sono, continuidade do sono) normalmente não são medidas por um dispositivo do tipo III, embora alguns dispositivos mais novos tenham métodos para estimar o sono (por exemplo, actigrafia). Não há técnico presente durante a gravação nem visualização em tempo real dos sinais.

Os dispositivos do tipo III normalmente não detectam despertares do sono porque não incluem a eletroencefalografia. Como resultado, os despertares relacionados a eventos respiratórios com distúrbios do sono, incluindo despertares relacionados ao esforço respiratório (RERAs) não podem ser detectados. A incapacidade de detectar despertares relacionados à respiração pode levar à subestimação do índice de distúrbio respiratório e ao menor reconhecimento de casos de AOS nos quais os RERAs são característica predominante.

O índice de distúrbio respiratório do sono derivado de um dispositivo portátil domiciliar difere do IAH durante a polissonografia em laboratório.³⁰ O IAH é calculado dividindo-se o número de apneias e hipopneias pelo tempo total de horas de sono, enquanto o índice do dispositivo portátil domiciliar se divide pelo tempo total de registro. Como resultado, o índice derivado do dispositivo portátil domiciliar é geralmente inferior ao derivado da polissonografia. Isso diminui a sensibilidade do diagnóstico de dispositivos do tipo III em comparação com os dispositivos do tipo I e II. A Academia Americana de Medicina do Sono sugeriu o uso do termo "índice de eventos respiratórios" como uma alternativa ao IAH quando se refere ao índice derivado do dispositivo portátil domiciliar. Alguns dispositivos do tipo III não registram a posição, então eles podem não ser capazes de detectar quando o paciente está deitado em decúbito dorsal ou lateral. Assim, a AOS que se desenvolve ou piora na posição supina pode não ser detectada.

Dispositivos tipo IV que registram uma ou duas variáveis fornecem informações limitadas. A oximetria de pulso e o fluxo de ar são as variáveis fisiológicas mais comumente mensuradas. Como resultado, informações derivadas tipicamente incluem a frequência das apneias, frequência de hipopneias, IAH, saturação de oxigênio, saturação média, frequência de dessaturação de oxigênio, duração da

dessaturação de oxigênio, grau de dessaturação e nadir da saturação de oxigênio. Todas as limitações dos dispositivos do tipo III descritas também se aplicam aos dispositivos do tipo IV.

O monitor portátil Embletta é um dispositivo de triagem altamente sensível e específico na quantificação do IAH quando comparado à polissonografia convencional em pacientes com suspeita de síndrome de AOS,³¹ sendo um dos aparelhos mais utilizados. No Hospital de Clínicas de Porto Alegre, o grupo de pesquisa do sono utiliza o Embletta e o aparelho SomnoCheck (Weinmann GmbH, Hamburgo, Alemanha), apresentando também alta precisão no diagnóstico da AOS.³²

Limitações da polissonografia portátil

A suspeita clínica pré-teste para AOS e os resultados dos estudos do exame portátil domiciliar devem sempre ser considerados em conjunto. Testes adicionais são indicados quando houver suspeita clínica razoável de AOS, mas o estudo do sono domiciliar for negativo. Um estudo retrospectivo mostrou que 24 por cento dos pacientes com exame domiciliar negativo que foram posteriormente estudados com polissonografia em laboratório, tiveram exames positivos para AOS. Os pacientes positivos para AOS tenderam a ter mais de 50 anos de idade.³³

Alguns dispositivos de exame domiciliar não conseguem distinguir eventos obstrutivos e centrais porque o esforço respiratório não é medido. Além disso, não há estudos de validação para o diagnóstico de apneia central do sono com monitor portátil domiciliar. Pacientes com risco de apneias centrais ou hipoventilação não devem ser testados com esses dispositivos.

Diferentes fabricantes usam sensores e algoritmos diferentes para identificar eventos respiratórios. Alguns dispositivos não permitem que os dados brutos sejam visualizados por quem solicitou o teste por ser o algoritmo de classificação patenteado.

Isso é problemático, de acordo com estudos, pois a pontuação manual ou edição manual aumenta a precisão do diagnóstico em comparação com a pontuação automatizada. As diretrizes de prática clínica recomendam leitura ou edição manual depois do escore automatizado.

As falhas técnicas podem ser reduzidas quando se ensina adequadamente os pacientes sobre como aplicar o dispositivo, quando o dispositivo for simples e quando se dá ao paciente a possibilidade de contato se encontrar problema ao colocar o dispositivo. Diretrizes da Academia Americana de Medicina do Sono recomendam que, se um único exame portátil for negativo, inconclusivo ou tecnicamente inadequado, a polissonografia deve ser realizada.²⁶

Candidatos adequados à polissonografia domiciliar são os pacientes com alta probabilidade pré-teste de AOS moderada a grave. O risco de AOS moderada a grave é indicado pela presença de hipersonolência diurna e pelo menos dois dos seguintes três critérios: ronco alto habitual, apneia testemunhada ou engasgo ou hipertensão diagnosticada.³⁴

Pacientes sem indicação de realizar polissonografia domiciliar seriam aqueles com comorbidades que predisponem a apneia do sono, incluindo doença respiratória significativa, como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC; GOLD estágio II ou superior), insuficiência cardíaca classe III ou IV por estarem predispostos ao padrão ventilatório de Cheyne-Stokes, e pacientes com hipoventilação, hipoventilação-obesidade ou apneia central do sono. A acurácia da poligrafia respiratória nesses pacientes é desconhecida. O exame domiciliar não deve ser realizado quando houver suspeita clínica de transtornos do sono como narcolepsia, hipersonia, insônia, parassonias ou transtorno de movimento periódico dos membros. Os dispositivos utilizados para polissonografia portátil destinam-se apenas a diagnosticar a AOS, e os

pacientes em risco de outros transtornos devem ser encaminhados para a polissonografia em laboratório do sono.

PREVALÊNCIA DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

A prevalência da apneia obstrutiva do sono na população geral varia de 9 a 38%², é mais prevalente em homens e aumenta com a idade.³⁵ Em idosos a frequência de IAH \geq 5 eventos por hora pode chegar a 90% em homens e em 78% de mulheres. A prevalência de apneia na população adulta com IAH \geq 15 eventos por hora varia de 6 a 17%, podendo chegar a 49% em idades avançadas.²

No estudo de Young³⁶ publicado em 1993, com amostra de 602 indivíduos, foi verificado que 4% dos homens e 2% das mulheres com 30-60 anos preenchiam critérios para o diagnóstico de síndrome da apneia do sono. Dados desse mesmo estudo, publicados em 2013³⁷, com acompanhamento de 1.520 participantes entre 30 a 70 anos de idade, mostraram aumento da prevalência de apneia do sono, passando para 10% em homens entre 30 e 49 anos, 17% em homens entre 50 e 70 anos, 3% em mulheres entre 30 e 49 anos e 9% em mulheres entre 50 e 70 anos.

Em estudo realizado na cidade de São Paulo³⁵ com 1.042 indivíduos foi encontrada prevalência de IAH \geq 5 eventos por hora de sono em 32,8% dos sujeitos. Os fatores independentes associados à apneia obstrutiva do sono foram sexo masculino (*odds ratio* OR 4,1; intervalo de confiança-IC de 95% 2,9 – 5,8), obesidade (OR 10,5; IC 95% 7,1 – 15,7) e idade superior a 60 anos (OR 34,5; IC 95% 18,5 – 64,2). A percentagem de apneia do sono aumentou com a idade e a diferença entre homens e mulheres desapareceu após os 60 anos (Figura 5, adaptada de Tufik e cols.³⁵)

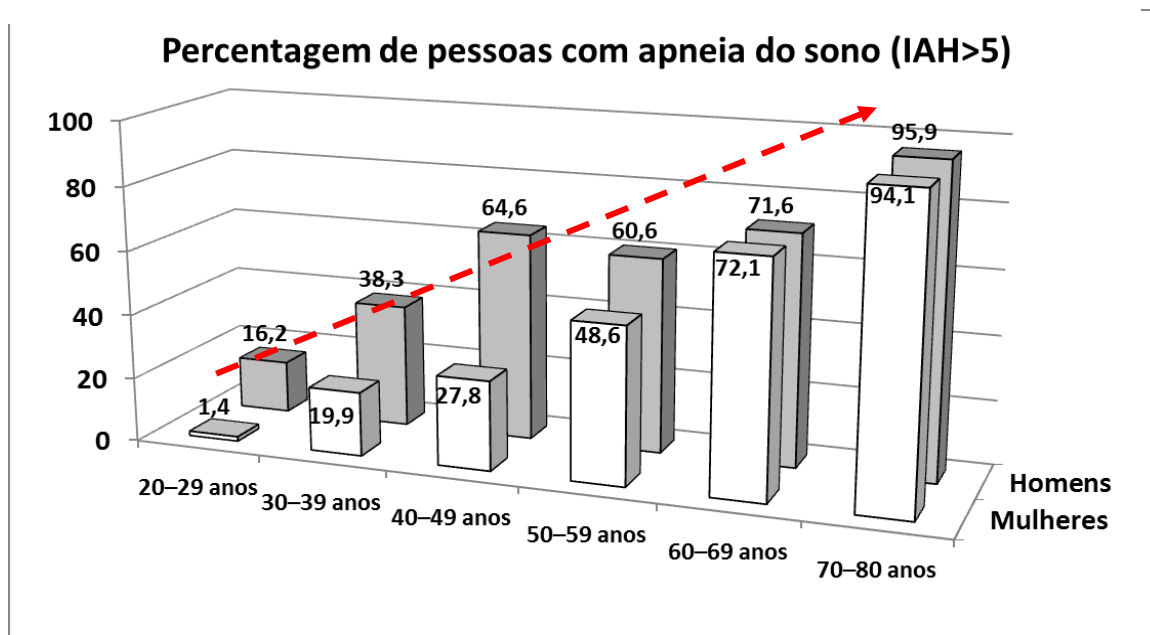


Figura 5- Percentagem de pessoas com índice de apneia-hipopneia >5, em São Paulo, aumenta com a idade. A diferença da frequência entre homens e mulheres desaparece após os 60 anos.

No estudo de Heinzer e cols.³ foi utilizada uma coorte de 3.043 participantes consecutivos do estudo *CoLaus*. Dados de polissonografia de 2.121 indivíduos foram incluídos na análise final. 1.024 (48%) participantes eram homens, com uma idade média de 57 anos. O índice de apneia-hipopneia foi de 6,9 eventos por hora em mulheres e de 14,9 eventos por hora em homens. A prevalência de distúrbios respiratórios do sono moderados a graves (≥ 15 eventos por hora) foi de 23,4% em mulheres e de 49,7% nos homens.

Lee e cols.⁴ estudaram a prevalência das desordens respiratórias do sono com $IAH \geq 15$ em 696 indivíduos com idade ≥ 60 anos na Coreia. 348 indivíduos completaram o estudo. A prevalência de $IAH \geq 15$ foi de 36,5% (52,6% no sexo masculino e 26,3% no feminino).

Bixter e cols.³⁸ entrevistaram 12.219 mulheres e 4.364 homens com idades entre 20 e 100 anos na primeira fase do estudo e na segunda fase, 1.000 mulheres e 741 homens foram seleccionados para uma noite de avaliação laboratorial do sono. Os resultados do estudo indicaram que, para apneia do sono clinicamente definida com IAH>10 eventos/hora de sono, os homens tiveram prevalência de 3,9% e as mulheres de 1,2%, resultando em uma razão geral de apneia do sono para homens mulheres de 3,3: 1.

Durán e cols.³⁹ avaliaram a polissonografia de 555 indivíduos. O IAH \geq 10 foi encontrado em 19% dos homens e em 15% das mulheres. A prevalência de AOS com IAH \geq 5 aumentou com a idade em ambos os sexos, com um *odds ratio* (OR) de 2,2 para cada aumento de 10 anos.

Dados desses estudos podem ser verificados na Figura 6, adaptada de Senaratna e cols.²

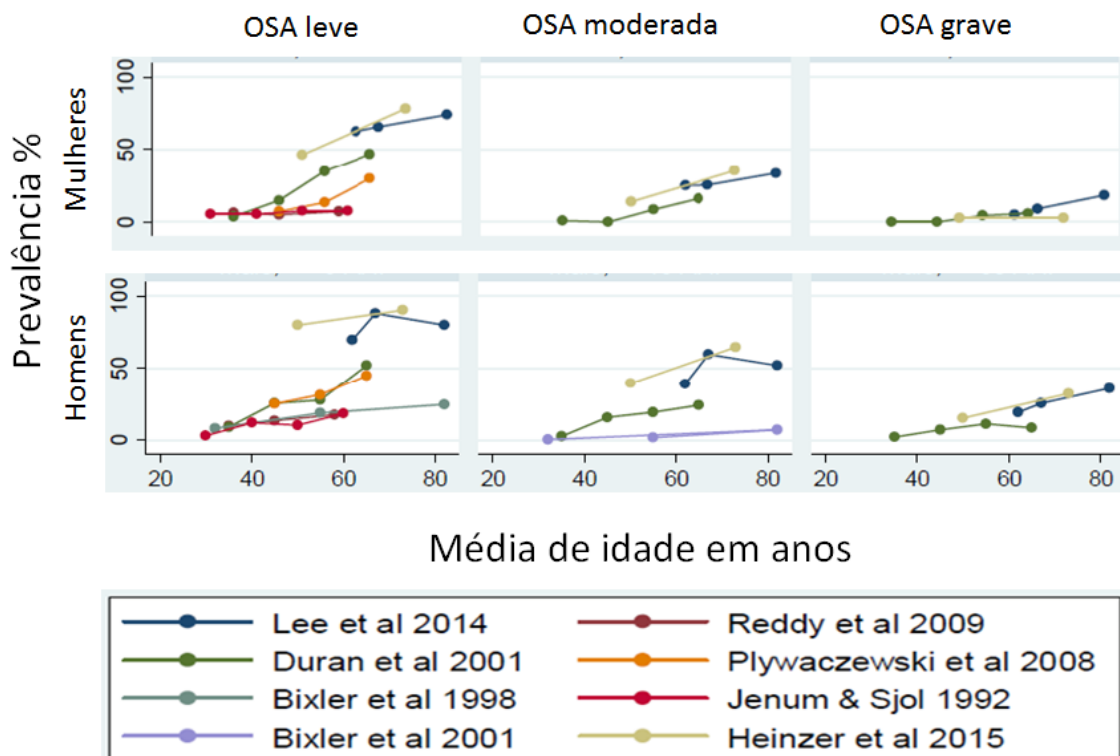


Figura 6- Prevalência da apneia obstrutiva do sono (AOS)

CONSEQUÊNCIAS DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

Apneia do sono é sério problema de saúde pública⁴⁰, pois acarreta risco para desenvolvimento de doenças, principalmente hipertensão^{41,42}, acidente vascular cerebral^{43,44}, cardiovasculares⁴⁵, bem como acidentes de trânsito.⁴⁶ Ocorre depressão da contratilidade do miocárdio e da atividade parassimpática, ativação do sistema nervoso simpático, aumento da pressão sanguínea e da frequência cardíaca.⁴⁷ A mortalidade é significativamente maior em idosos com apneia obstrutiva do sono,⁴⁸ principalmente se associada a outras morbidades.⁴⁹ Nosso grupo demonstrou maior prevalência de apneia do sono em hipertensos resistentes, diagnosticada tanto por polissonografia⁵⁰ como por questionários.⁵¹

Desde 2005, diversos estudos com limitações começaram a sugerir que a apneia obstrutiva do sono é um fator de risco para doença cardiovascular.^{52,53,54} Porém, depois de 2013, surgiram metanálises epidemiológicas combinando dados desses estudos. Com esse nível presente de evidência já é possível se comprovar que apneia obstrutiva do sono se associa a desfechos desfavoráveis de saúde, principalmente cardiovasculares, neoplásicos e metabólicos.

Os dados de metanálises e revisões estão organizados abaixo, na tabela 3.

Tabela 3- Metanálises e revisões das consequências da AOS

Metanálises			
Autor e ano	Objetivo	Amostra	Resultados
Wang e cols. 2013 ⁵⁵	Avaliar a associação entre AOS e risco de doença cardiovascular e mortalidade por todas as causas	12 estudos N= 25.760 Idade: 40-100 anos	RR para AOS grave comparado com IAH <5 : 1,79 (IC 95%: 1,47- 2,18) para DCV, 1,21 (0,75-1,96) para acidente fatal e DC não fatal, 2,15 (1,42-3,24) para AVC fatal e não fatal e 1,92(1,38-2,69) para óbitos por todas as causas. Associação positiva com DCV foi observada para AOS moderada. Os resultados indicaram que um aumento de 10 no IAH foi associado a risco 17% maior de DCV na população geral.
Ge e cols.2013 ⁵⁶	Investigar se a AOS é preditor independente para mortalidade cardiovascular por todas as causas futuras usando estudos observacionais prospectivos	6 estudos N= 11.932 Idade: 50-80 anos	Mortalidade por todas as causas: OR 1,19 (IC 95%, 1,00-1,41) para AOS moderada e 1,90 (1,29–2,81) para AOS grave. Mortalidade cardiovascular: OR 2,65 (1,82-3,85) para AOS grave. Sem diferenças na mortalidade cardiovascular no tratamento com CPAP em comparação com indivíduos saudáveis (IC 95% 0,50 a 1,33).
Wang e cols. 2013 ⁵⁷	Avaliar a associação entre a gravidade da AOS e o risco de diabetes tipo 2	6 estudos N= 5953 Idade: 30-69 anos	AOS foi associada a um maior risco de diabetes (RR 1,63; IC 95% 1,09-2,45) em comparação com a ausência de AOS. Para indivíduos com AOS leve, em comparação com aqueles sem AOS, o RR agrupado de desenvolver diabetes tipo 2 foi de 1,22 (0,91-1,63).
Dong e cols.2013 ⁵⁸	Avaliar o efeito da AOS sobre a incidência de eventos cardiovasculares	17 estudos N= 26.418 Idade: 18-100 anos	RR para AOS moderada a grave foi de 2,48 (IC 95% 1,98-3,10) para DCV total, 1,37 (0,95-1,98) para DC e 2,02 (1,40-2,90) para AVC.
Palamer e cols. 2015 ⁵⁹	Avaliar a associação entre distúrbios respiratórios do sono e AOS na incidência de câncer	5 estudos N= 112.226 Idade: 38-56 anos	Pacientes com AOS têm risco aumentado de câncer RR: 1,53(IC 95% 1,31-1,79), P <0,001. Quando ajustados para os fatores de risco tradicionais de câncer, a associação entre AOS e incidência de câncer permanece significativa (RR:1,40;IC 95%: 1,01-1,95, P = 0,04).
Xu e cols.2015 ⁶⁰	Avaliar a associação entre AOS e síndrome metabólica	15 estudos transversais N= 4.161 5 estudos caso-controle N= 1560	A probabilidade de síndrome metabólica em indivíduos com AOS para estudos transversais e caso-controle foi de 2,87 (IC 95%: 2,41-3,42) e 2,56 (1,98-3,31), respectivamente. O RR combinado de síndrome metabólica em indivíduos com AOS leve e moderada a grave foi de 2,39 (IC 95%: 1,65-3,46) e 3,45 (2,33-5,12), respectivamente.
Qian e cols.2016 ⁶¹	Estimar a magnitude da associação entre AOS e risco de síndrome metabólica	13 estudos N=7.934 Idade: 43-60 anos	AOS foi associada com aumento do risco de síndrome metabólica em uma metanálise de 10 estudos (OR agrupado= 1,72, IC 95%: 1,31-2,26, P<0,001), com OR ajustado pelo IMC: 1,97 (1,34-2,88, P <0,001).
Pan e cols. 2016 ⁶²	Esclarecer a associação entre AOS e risco de mortalidade por todas as causas.	12 estudos N= 34.382 Idade: 48-80 anos	A HR de mortalidade por todas as causas em pacientes com AOS leve, moderada e grave foi de 0,94 (IC 95% 0,81-1,08), 1,17 (0,97-1,37) e 1,60 (1,29-1,90) respectivamente.
Fu e cols. 2017 ⁶³	Avaliar as associações entre AOS	27 estudos	Comparado ao grupo controle, a HR combinada de mortalidade por todas as causas foi de 1,19 (95% CI,

	e mortalidade por todas as causas e os efeitos terapêuticos do CPAP	N= 3.162.083 Idade: 45-89 anos	0,86-1,65) para AOS leve, 1,28 (0,96-1,69) para AOS moderada e 2,13 (1,68-2,68) para AOS grave. A HR agrupada de mortalidade cardiovascular foi de 1,24 (0,53-2,55) para AOS leve, 2,05 (0,57-5,47) para AOS moderada e 2,73 (1,94-3,85) para AOS grave. Mortalidade por todas as causas (HR 0,66; 0,59-0,73) e mortalidade cardiovascular (HR 0,37 (0,16-0,54) foram significativamente menores nos pacientes tratados com CPAP do que nos não tratados.
Xie e cols. 2017 ⁶⁴	Verificar associação entre AOS e o subsequente risco de desfechos vasculares e mortalidade por todas as causas	16 estudos N= 24.308 Média de idade: 59 anos	AOS grave foi associada a risco aumentado de evento cardíaco RR: 2,04(IC 95% 1,56-2,66), P <0,001; DAC RR:1,63(1,18-2,26), P = 0,003; AVC, RR: 2,15(1,42-3,24), P <0,001; morte cardíaca, RR:2,96; (1,45-6,01), P = 0,003 e mortalidade por todas as causas RR: 1,54 (1,21-1,97), P <0,001. AOS moderada também foi significativamente associada com o aumento do risco de evento cardíaco (RR: 1,16, IC 95% 1,01-1,33, P = 0,034) e DAC (RR: 1,38(1,04-1,83) P = 0,026).
Wu e cols.2018 ⁶⁵	Determinar a prevalência de AOS entre pacientes com DC e verificar o risco de eventos cerebrovasculares entre pacientes com AOS	58 estudos N= 3 milhões de participantes Idade: 45-80 anos	15 estudos prospectivos de coorte indicaram associação significativa entre AOS e o risco de DCV após ajuste de fatores de confusão (HR 1,94(IC95% 1,31-2,89) P = 0, 001.A AOS está presente em 58,8% dos pacientes com DCV após a reunião dos 43 estudos não-prospectivos.
Youssef e cols.2018 ⁶⁶	Avaliar a relação entre AOS e o risco de FA	9 estudos N=19.837 Média de idade: 75 anos	O risco de FA foi maior entre AOS e distúrbios respiratórios do sono versus grupo controle (OR: 2.12, IC 95%: 1.84-2.43, P <0.001).
Hou e cols. 2018 ⁶⁷	Associação entre AOS e hipertensão	26 estudos 51.623 participantes Média de idade: 52 anos	6 estudos mostraram uma associação significativa entre AOS e hipertensão resistente (OR: 2,842, IC 95% 1,70-3,98, P <0,05). A combinação de 20 estudos sobre a associação de AOS com hipertensão essencial apresentou resultados significativos com OR: 1,184 (IC 1,09-1,27, P <0,05) para AOS leve, 1,316 (IC 1,19 -1,43, P <0,05) para AOS moderada e 1,561 (IC 1,28-1,83, P <0,05) para AOS grave.
Revisões			
Kent e cols. 2014 ⁶⁸	Avaliar a relação entre a gravidade da AOS e a prevalência e controle da diabetes tipo 2 em uma grande população multinacional	N= 6.616 participantes Idade: 43-75 anos	Pacientes com AOS leve, moderada ou grave tiveram um RR de 1,33 (IC 95% 1,04-1,72), 1,73 (1,33-2,25) e 1,87 (1,45-2,42) (p <0,001), respectivamente, para o diabetes tipo 2. Indivíduos diabéticos com AOS grave tiveram pior controle glicêmico, com níveis médios de hemoglobina glicosilada ajustados 0,72% maiores em pacientes com AOS grave (P <0,001).
Lin e cols. 2017 ⁶⁹	Esclarecer o risco de incidência de insuficiência cardíaca e eventos cardíacos adversos em pacientes com AOS em Taiwan	N= 2.699 pacientes com AOS N= 13.490 pacientes sem AOS	A incidência de eventos cardíacos adversos teve HR 1,95 e a insuficiência cardíaca HR 2,75 vezes (1,76-4,29) para coorte AOS O evento mais comum foi o AVC, com um risco 1,75 maior na coorte com AOS (IC: 1,37-2,20; P <0,001). A coorte AOS mostrou um aumento da incidência de FA

		Média de idade: 44 anos	de 1,63 vezes, (IC: 0,78-3,40; P= 0,193) e 1,44 para infarto do miocárdio, (IC: 0,74-2,79; P= 0,287).
Platek e cols 2017 ⁷⁰	Determinar se os pacientes com FA e com AOS concomitantes têm risco cardiovascular maior do que aqueles sem distúrbios respiratórios do sono	N= 211 pacientes com fibrilação atrial Média de idade: 57 ± 10 anos	AOS com IAH ≥ 15/h foi encontrada em 48 pacientes 8 (3.8%) tinham ICC; 27 (12.8%) DM; 16 (7.6%) AVC; 194 (91.9%) HAS e 24 (11.4%) doença vascular. Porcentagem significativamente maior de pacientes com AOS apresentava alto risco de doença cardiovascular (P < 0,0001).
Cai e cols. 2018 ⁷¹	Avaliar a prevalência, fatores de risco e prognóstico de AOS em pacientes hospitalizados com e sem doenças cardiovasculares	N= 1157 Média de idade: 60 anos	A prevalência de hipertensão resistente nos participantes com AOS foi de 18,3%. As chances de IC com fração de ejeção do ventrículo esquerdo ≥ 45% nos participantes com AOS e hipertensão resistente foram 2 vezes maiores em comparação com aqueles sem, ou com AOS ou hipertensão resistente.
Jia e cols. 2018 ⁷²	Avaliar a influência da AOS na gravidade e prognóstico dos pacientes internados por síndrome coronariana aguda	N= 529 Média de idade: 59 anos	Incidência de DCV maior em pacientes com AOS moderada/grave do que no grupo controle, 8,6% vs. 3,2%, (P = 0,028). Evento cardiovascular HR 1,618 (1,069-3,869) em pacientes com AOS de moderada a grave.

Legenda: AOS- apneia obstrutiva do sono; RR- risco relativo; DC- doença coronariana; IAH-índice de apneia e hipopneia; CPAP- pressão aérea positiva contínua; IC- intervalo de confiança; DCV- doença cardiovascular; AVC- acidente vascular cerebral; RR- risco relativo; OR- odds ratio; IMC- índice de massa corporal; HR: hazard ratio; DAC- doença arterial coronariana; FA- fibrilação atrial.

PATOGÊNESE DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

A predisposição à AOS ocorre por mecanismos anatômicos, relacionados à colapsabilidade da faringe, e funcionais, relacionados ao estado de sono. Ambos contribuem para o desencadeamento de apneia, mas apenas o sono é condição indispensável para que a apneia ocorra.

Mecanismos Anatômicos

A obstrução da via aérea superior durante o sono é mais frequente nos humanos, em parte, porque a faringe é longa e colapsável. O osso hioide, um apoio para os músculos dilatadores da faringe, não é firmemente ligado a estruturas esqueléticas enquanto em outros mamíferos, o osso hioide se fixa aos processos estilóides do crânio.⁷³ Assim, a faringe humana se torna um tubo colapsável, com suporte rígido apenas nos extremos superior e inferior, onde está ancorada à rinofaringe, e à laringe. Isso permite a fonação, mas também facilita as apneias obstrutivas do sono.

Além do arco hioide, Lieberman e cols.^{74, 75} e Davidson⁷⁶ também apontam como contribuinte potencial para AOS as características anatômicas da faringe humana favoráveis à evolução da fala. Especificamente, o descenso gradual da laringe para posição inferior na orofaringe afastou o palato mole da epiglote, originando ampla área susceptível ao colapso. Estudos utilizando faringoscopia nasal, tomografia computadorizada e ressonância magnética ou monitoramento da pressão faríngea mostraram os sítios na região orofaríngea onde ocorre oclusão na maioria dos pacientes com AOS. Esta região é mais estreita em pacientes com AOS quando comparados aos controles, mesmo durante a vigília.^{77,78,79,80}

Embora a região retropalatal da orofaringe seja o local mais comum de colapso, o estreitamento das vias aéreas é dinâmico, variando significativamente e frequentemente entre os espaços retropalatal, retrolingual e a hipofaringe.^{81,82,83} Por exemplo, Watanabee e cols.⁶ mostraram que o colapso da faringe em indivíduos obesos com AOS ocorre principalmente na velofaringe, enquanto em pacientes não obesos com a mandíbula recuada, o colapso ocorre na velofaringe e orofaringe.

O uso de técnicas de imagem quantitativas revela importantes diferenças tanto das estruturas craniofaciais quanto dos tecidos moles em pacientes com AOS. Alterações dos ossos da face em pacientes com AOS incluem a redução do comprimento do corpo mandibular, a posição inferior do osso hioide e retro posição do maxilar, os quais comprometem o espaço aéreo da faringe.^{84,85,86} O trecho colapsável da faringe, de aproximadamente 10 centímetros, do fim do palato duro à base da epiglote, é em torno de um centímetro mais longo em pacientes com AOS, aumentando a colapsabilidade da faringe quando exposta a pressões negativas.^{87,88}

Os aumentos de volume do palato mole e da língua diminuem a luz da faringe em seu diâmetro anteroposterior^{89,90}, enquanto o acúmulo de gordura lateralmente às paredes da faringe diminui a luz no plano lateral. Em exames de ressonância magnética e tomografia computadorizada, realizados para análise do estreitamento da via aérea em pacientes com AOS, a dimensão lateral da parede da faringe se revelou importante na redução da luz da via aérea.⁷⁶

Em seres humanos e modelos de roedores,⁹¹ a obesidade contribui para a compressão da via aérea, aumentando o volume dos depósitos de gordura na faringe.^{74,}
⁹² Excesso de gordura também foi observado sob a mandíbula e em língua, palato mole ou úvula.^{93,94} Na figura 7, adaptada de Schwab,⁸⁰ é possível se identificar na imagem de

ressonância magnética as diferenças os depósitos de gordura no sujeito com apneia grave.

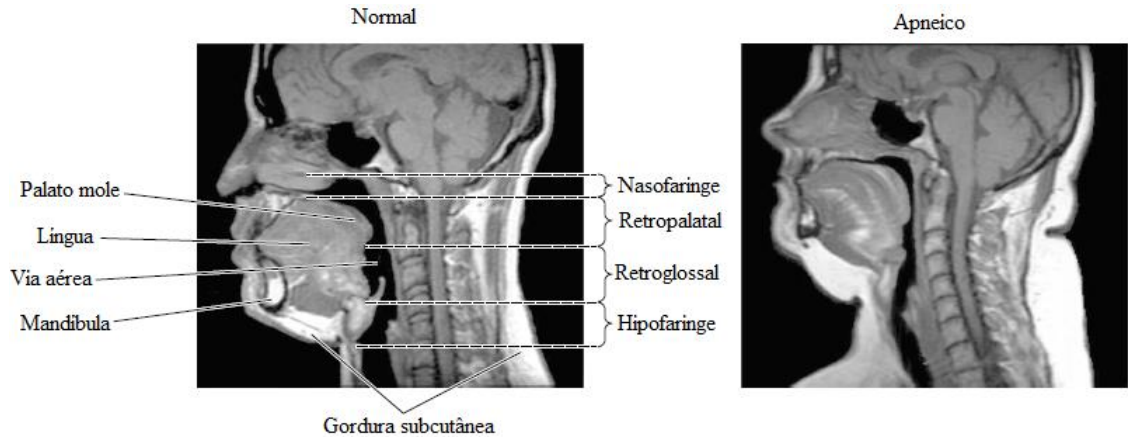
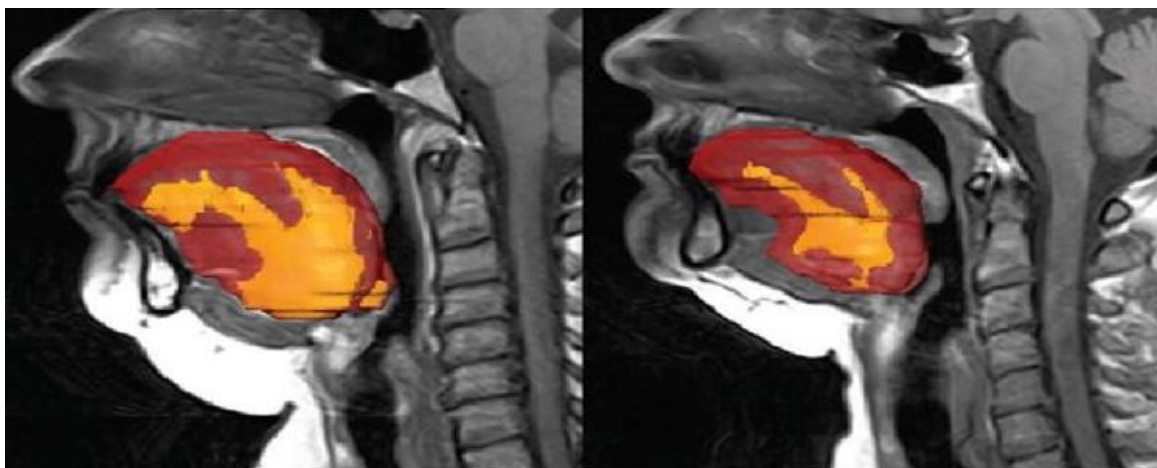


Figura 7- Imagem de ressonância magnética em sujeito sem apneia do sono (esquerda) e sujeito com apneia do sono grave (direita). Os depósitos de gordura são mostrados pela cor branca na ressonância. No sujeito apneico: a) a via aérea é menor, tanto na região retropalatal quanto na retroglossal; b) o palato mole é mais longo e o tamanho da língua é maior; c) a quantidade de gordura subcutânea é maior principalmente na região nugal.

No estudo de Kim e cols.⁷, o tamanho da língua de 31 indivíduos obesos sem apneia obstrutiva do sono e de 90 sujeitos obesos com apneia obstrutiva do sono, se correlacionou com o IAH ($P = 0,0001$) e com o volume de gordura na língua ($P = 0,001$) havendo ajuste para idade, IMC, gênero e raça. Na figura 8, adaptada de Kim e cols.⁷ são exemplificados casos com mesmo grau de obesidade, mas diferente gravidade da apneia do sono nos quais a diferença no índice de apneia-hipopneia é explicada pela percentagem de gordura na língua.



	Apneia grave	Apneia leve
Índice de massa corporal	34,2 Kg/m ²	35 Kg/m ²
Índice de apneia-hipopneia	59 eventos/hora	9,6 eventos/hora
Volume da língua	95 ml	65 ml
Percentual de gordura	42%	24%

Figura 8- Representação tridimensional do volume da língua por exame de ressonância magnética.

Mecanismos Funcionais

Diminuição do volume pulmonar

O volume pulmonar regula por via reflexa o calibre da via aérea superior⁹⁵ e é determinante na sua colapsibilidade. O aumento do volume pulmonar aumenta o calibre das vias aéreas superiores^{96,97} e reduz a sua resistência e tendência ao colapso.^{98,99,100,101} Durante o sono, a musculatura abduutora da faringe se torna hipotônica e os volumes pulmonares são consideravelmente reduzidos facilitando a ocorrência de colapso inspiratório da faringe.¹⁰²

O controle reflexo do volume pulmonar sobre o calibre da faringe ocorre através da atividade do músculo dilatador da faringe.¹⁰³ No entanto, os efeitos desencadeados nos volumes pulmonares persistiram mesmo após a retirada da inervação dos músculos das vias aéreas em cachorros¹⁰⁴ ou durante a paralisia dos músculos em humanos.¹⁰¹ Em estudos de imagem endoscópica, os efeitos do volume pulmonar na colapsibilidade das vias aéreas mostraram-se mais acentuados ao nível da velofaringe *versus* orofaringe e em obesos *versus* não obesos.¹⁰¹

O decúbito causa elevação do diafragma e redução do volume pulmonar. Na obesidade, combinado com a gordura abdominal aumentada e o menor volume pulmonar a redução do calibre da faringe se torna crítica para a ocorrência de apneia obstrutiva do sono.

A redução do volume pulmonar em indivíduos obesos, especialmente na postura deitada, juntamente com o aumento do consumo de oxigênio (O₂) dos tecidos, mostra que as zonas de O₂ pulmonares são rapidamente desprovidas durante uma apneia, resultando em graves dessaturações arteriais de O₂ para qualquer duração de apneia.¹⁰⁵

Outro importante mecanismo funcional é o deslocamento caudal da traqueia durante a inspiração. A tração da traqueia e estruturas mediastinais pela pressão

negativa intratorácica e pelo movimento caudal do diafragma distende a faringe e auxilia na manutenção da permeabilidade da faringe. A sensibilidade da permeabilidade e resistência da faringe ao efeito de tração durante as mudanças de volume pulmonar foi demonstrada em animais anestesiados por Van de Graaff. Ele desconectou cirurgicamente a ligação mecânica entre a parede do tórax e a faringe, separando do tórax todas as estruturas cervicais anteriores e anterolaterais à coluna.¹⁰⁴ Enquanto intacta, a resistência da faringe se reduzia durante a inspiração. Após a remoção das ligações mediastino-traqueais, a resistência da faringe aumentava e não ocorria a modulação inspiratória. A obesidade, elevando o diafragma, impede a proteção da tração da faringe pela traqueia e, ao contrário, pressiona a faringe em sentido cranial, tornando flácida sua parede e estreito seu lume.

Controle neuromuscular: forças dilatadoras e pró-colapso da faringe

A tendência da via aérea ao colapso durante o sono decorre do desequilíbrio entre as forças dilatadoras geradas pela atividade da musculatura abdução da faringe e as forças pró-colapso, principalmente a pressão negativa intraluminal gerada pela atividade muscular inspiratória.¹⁰⁶

Durante a inspiração ocorre o estreitamento passivo da faringe e a pressão intraluminal é progressivamente reduzida devido à energia dispendida para superar a resistência do atrito da via aérea.¹¹⁹ Este efeito pró-colapso com pressão luminal negativa é antagonizado durante a inspiração por ativação reflexa dos músculos dilatadores da faringe. Essa ativação reflexa, mediada pelos mecanorreceptores, ocorre em resposta à pressão negativa intraluminal. Os mecanorreceptores estão localizados principalmente na laringe e, em menor quantidade, nas camadas superficiais da parede

faríngea. Suas projeções aferentes se localizam no nervo laríngeo superior e também no glossofaríngeo e trigêmeo.^{107,108,109}

Exacerbações de pressão negativa na faringe, suficiente para iniciar colapso desencadeará um reflexo de proteção duplo: ativando os músculos abdutores da faringe enquanto inibe a atividade do diafragma, minimizando a pressão negativa intraluminal.^{110,111}

Os distúrbios respiratórios do sono de natureza obstrutiva são causados por episódios recorrentes de fechamento total ou parcial da faringe. Durante esses episódios, a atividade muscular da via aérea superior aumenta progressivamente, mas a força dilatadora não é suficiente para restaurar a patência da faringe e da ventilação normal. O trabalho muscular abductor está aumentado na apneia obstrutiva do sono, levando a alterações estruturais como aumento de fibras do tipo IIa nos músculos da faringe.^{112,113}

A contração dos músculos dilatadores da faringe gera força estabilizadora que se opõe a forças pró-colapso como a pressão negativa inspiratória. Estão envolvidos na determinação da força estabilizadora efetiva aplicada às estruturas da faringe fatores como: atividade neuromuscular da faringe¹⁰⁶, propriedades fisiológicas e moleculares dos músculos¹¹⁴, eficácia da contração muscular¹¹⁵ e acoplamento mecânico dos músculos da coluna vertebral aos tecidos moles adjacentes.¹¹⁶

A atividade eletromiográfica do genioglosso é anormalmente alta em pacientes com apneia obstrutiva do sono acordados^{117, 118} e seu decréscimo induzido pelo sono pode ser visto como permissivo e explicar o fechamento de uma via aérea já anatomicamente comprometida. Para compensar essa complacência da faringe aumentada em pacientes com apneia obstrutiva do sono é necessária maior atividade neuromuscular dos dilatadores da faringe durante a vigília e o sono. Também, a

eficiência mecânica das forças dilatadoras da faringe parece prejudicada nesses pacientes.^{119,120}

A atividade eletromiográfica tônica e fásica dos músculos dilatadores da faringe se torna progressivamente reduzida da vigília para os estágios NREM e REM. Em REM, coincide com os eventos fásicos dos movimentos oculares.¹⁰³ Estes efeitos de estado sono-vigília no controle neuromuscular da faringe provavelmente explicam, junto com a redução do volume pulmonar, porque a pressão de fechamento da faringe (P_{crit}) é negativa no estado de vigília, mesmo em pacientes com apneia obstrutiva do sono.

A influência dos quimiorreceptores também têm efeitos substanciais no recrutamento muscular. No caso do CO_2 , neurônios motores da via aérea superior e neurônios motores frênicos sofrem inibição por hipocapnia e ativação por hipercapnia.^{121,122}

A imagem dinâmica do calibre das vias aéreas superiores, bem como análise respiração a respiração da mecânica das vias aéreas durante o sono mostra que o estreitamento ou fechamento pode ocorrer no final da expiração ou durante a inspiração,^{123,124,125} sendo diferentes os mecanismos que precipitam o colapso em cada uma dessas ocorrências. A oclusão no final da expiração ocorre sem a necessidade de esforço inspiratório ou pressão intraluminal negativa e pode refletir que no final da expiração a via aérea não foi estabilizada por ativação fásica inspiratória dos músculos dilatadores da faringe ou por pressão intraluminal positiva.¹²³ Por outro lado, o fechamento durante a inspiração aponta existir desequilíbrio entre a geração de força dos músculos dilatadores e a pressão negativa intraluminal excessiva gerada pelos músculos inspiratórios.¹⁰⁶

Tensão Superficial

A tensão de líquido superficial de revestimento da mucosa afeta a colapsabilidade da VAS, da mesma forma como é documentado nas vias aéreas pulmonares. Uma maior tensão superficial da parede das VAS de pacientes com AOS tem sido relatada usando um método que quantifica tensão de superfície como força necessária para separar duas superfícies ligadas por uma gotícula de líquido em estudo.^{126,127} Além disso, em estudos limitados de terapia com uso de surfactante em pacientes com AOS foi mostrado haver redução significativa da colapsabilidade da via aérea¹²⁸ e melhora do IAH de 20 a 30%.^{129,130}

Deslocamento de fluidos das pernas para a região perifaríngea

O deslocamento de líquido acumulado nos membros inferiores em direção à via aérea superior ao se assumir decúbito está documentado e pode contribuir para a patogênese da apneia do sono. Para haver deslocamento, deve inicialmente ocorrer acúmulo de líquido extracelular nas pernas durante o período sentado ou em ortostase. A hipótese unificadora da teoria de deslocamento rostral de fluidos e apneia do sono iniciou com o estudo de Kasai e cols.¹³¹ no qual se explicou o mecanismo de deslocamento de fluidos na patogênese da AOS e da apneia central, bem como sua influência no mecanismo da insuficiência cardíaca (Figura 9, adaptada de Kasai e cols.¹³¹)

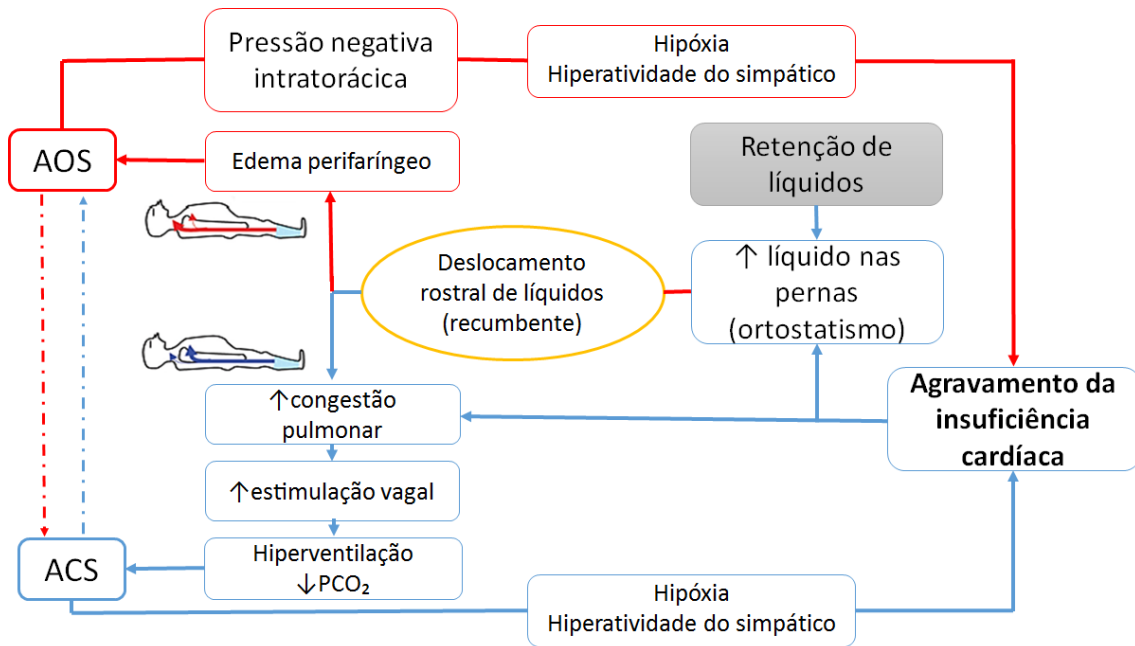


Figura 9- Representação esquemática da relação bidirecional potencial entre apneia obstrutiva, apneia central do sono (AOS e ACS, respectivamente) e insuficiência cardíaca (IC). Combinações de hipóxia intermitente, hiperatividade simpática e redução da pressão intratorácica podem levar ao desenvolvimento ou progressão da IC, enquanto a retenção de líquido decorrente da IC pode levar ao deslocamento rostral noturno. O deslocamento de fluido para estruturas perifaríngeas ou pulmões pode facilitar o desenvolvimento ou agravamento de AOS e CSA, respectivamente.

Acúmulo de fluidos nas pernas

Waterfield ¹³² estudou o efeito do decúbito no volume da perna através de experimentos publicados em 1931. Em 16 sujeitos, observou: 1) após quarenta minutos, em ortostase, houve aumento do volume da perna entre 60 e 120 mililitros (mL); 2) a maior parte da variação de volume da perna ocorreu entre 20 e 25 minutos, após esse tempo a variação até os 40 minutos foi mínima; 3) após quarenta minutos, na posição deitado, houve diminuição do volume da perna, entre 60 e 80 mL; 4) a alteração de

volume em decúbito era menor com o sujeito dormindo, enquanto que se o sujeito fizesse pequenos exercícios de contração e relaxamento musculares alternados, antes de deitar, a variação de volume aumentava para 100 ou 120 mL. Waterfield discute os mecanismos da pressão hidrostática das veias das pernas sendo determinada pela altura da coluna de fluido que se estende até o coração e a influência: a) das válvulas venosas; b) do efeito bomba da pressão negativa ventilatória e c) das contrações voluntárias e involuntárias dos músculos da perna agindo como bomba. Além disso, indivíduos com maior altura, com pernas com acúmulo de tecido adiposo e flácidas apresentaram maior variação de volume nas trocas de posição.

Deslocamento de fluido para o pescoço

Redolfi e cols.¹³³ avaliaram 23 homens saudáveis não obesos quanto à relação do IAH com o deslocamento espontâneo de líquido das pernas para o pescoço durante a noite. A variação de fluido das pernas durante a noite correlacionou-se com o IAH ($P < 0,001$), com a variação da circunferência do pescoço ($P < 0,001$) e com o tempo prolongado na posição sentada ($P = 0,003$). Esse deslocamento deve ser considerado na patogênese da apneia obstrutiva do sono em homens não obesos. (Figura 10- adaptada de Redolfi e cols.¹³³)

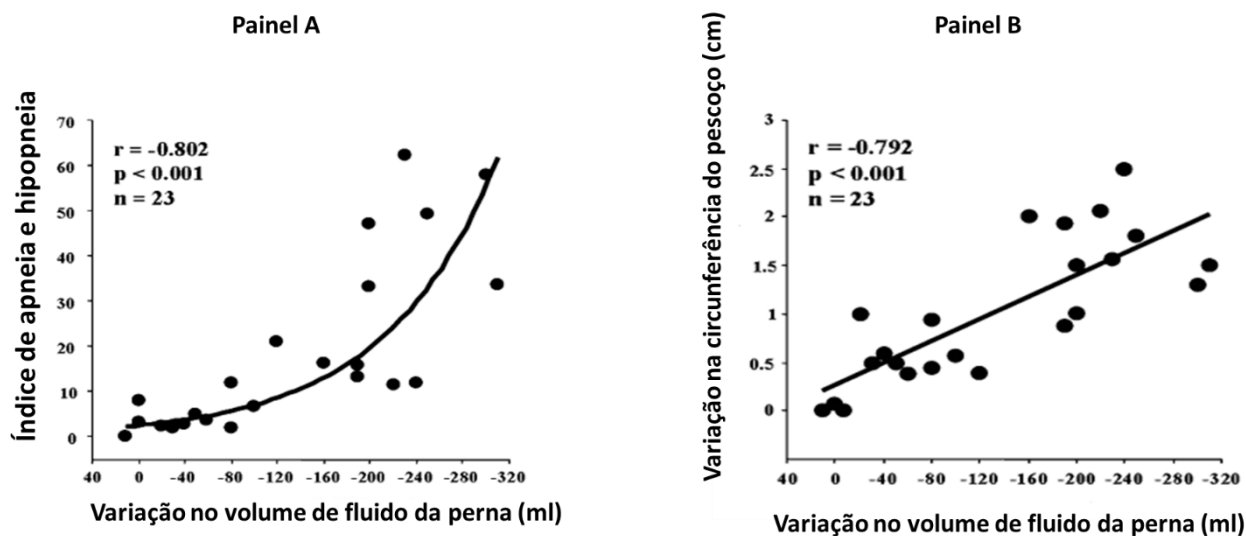


Figura 10- Paine A- Relação entre a variação no deslocamento de fluido da perna e IAH; **Paine B-** Relação entre deslocamento de fluido e variação na circunferência do pescoço.

Yumino e cols.¹³⁴ estudaram o deslocamento de fluido das pernas para o pescoço em 57 cardiopatas com fração de ejeção de 45% ou menos. Realizaram bioimpedância para avaliar a água corporal antes e após o exame de polissonografia. Concluíram que em pacientes com apneia obstrutiva houve relação inversa na variação do deslocamento de fluido das pernas durante a noite com o aumento da circunferência do pescoço ($P < 0,001$) e com o aumento do IAH ($P < 0,001$).

Kasai e cols.¹³⁵ avaliaram as diferenças no deslocamento de líquidos entre 35 homens e 30 mulheres com insuficiência cardíaca. Verificaram que em homens houve correlação inversa entre a mudança de volume de líquido das pernas durante a noite com a variação da circunferência do pescoço e IAH ($P < 0,001$) e que nas mulheres essa correlação não foi significativa.

Excesso de retenção de líquido como causa de apneia obstrutiva do sono encontra suporte na redução da gravidade da apneia após diálise peritoneal. Em

indivíduos com insuficiência renal, a remoção de líquido através da diálise peritoneal, aumentou a luz da faringe, reduziu a obstrução lingual e o IAH. ^{136,137}

Kasai e cols.¹³⁸ mostraram o efeito da terapia com diurético no IAH em 16 pacientes hipertensos não controlados. Os resultados mostraram redução no IAH (P=0,005), alteração no volume de líquido das pernas (P<0,001) e na circunferência do pescoço (P<0,001). Houve correlação inversa entre a redução da mudança do volume de líquido das pernas e o IAH (P = 0,001).

An e cols.¹³⁹ avaliaram 30 homens e 20 mulheres com índice de massa corporal normal entre 18,5 e 24,9kg/m². Calcularam o tamanho da luz da faringe a partir do exame de ressonância magnética e verificaram a circunferência do pescoço. O deslocamento de líquido foi obtido elevando as pernas com inclinação superior a 50 graus. Com a elevação durante oito minutos, a área da luz da faringe reduziu 27,6 % enquanto a circunferência do pescoço aumentou 1,5 % nos 50 sujeitos. Em 10 % das mulheres e em 10 % dos homens a circunferência do pescoço não mudou enquanto houve redução na luz da faringe. Em 7 % dos homens e em 20 % das mulheres houve grandes mudanças na circunferência do pescoço enquanto irrisórias alterações da luz da faringe. O coeficiente de correlação entre as alterações do pescoço e da área da faringe foi -0,21 (P=0,14).

Chiu e cols.¹⁴⁰ estudaram onze sujeitos saudáveis não obesos, aplicando pressão de 40 mmHg nas panturrilhas através de calças pressurizadas antichoque (“*Medical Antishock Trousers*”-MAST) e verificaram redução de perímetro das pernas, aumento da circunferência do pescoço e aumento da resistência faríngea, medida pela diferença de pressão entre dois cateteres localizados um nas coanas e outro na base da língua. Shiota e cols.¹⁴¹ realizaram estudo similar em 27 indivíduos saudáveis não obesos. Aplicaram pressão positiva nos membros inferiores, LBPP (*lower-body positive*

pressure), concluindo que o deslocamento de fluido das pernas causa aumento do pescoço e estreitamento da VAS, medida por faringometria acústica no final da expiração. Su e cols.¹⁴² avaliaram com LBPP treze mulheres e catorze homens não obesos saudáveis, verificando que o deslocamento de fluido aumenta a pressão crítica de fechamento da via aérea superior (Pcrit) em homens de -25 para -18 cm H₂O, mas não altera a pressão de -23 cm H₂O observada em mulheres.

Su e cols.¹⁴³ registraram redução de volume fluido nas pernas e consequente aumento no pescoço e variação na Pcrit com aplicação de MAST em treze homens saudáveis, o que não ocorreu significativamente com o grupo controle.

O uso de meia elástica de compressão em homens sedentários, não obesos, reduziu 24 % ou 7,5 eventos/h no IAH, diminuiu a variação de volume de líquido da perna e reduziu o aumento da circunferência do pescoço¹⁴⁴ o que pode ser verificado na figura 11, adaptada de Redolfi e cols.¹⁴⁴

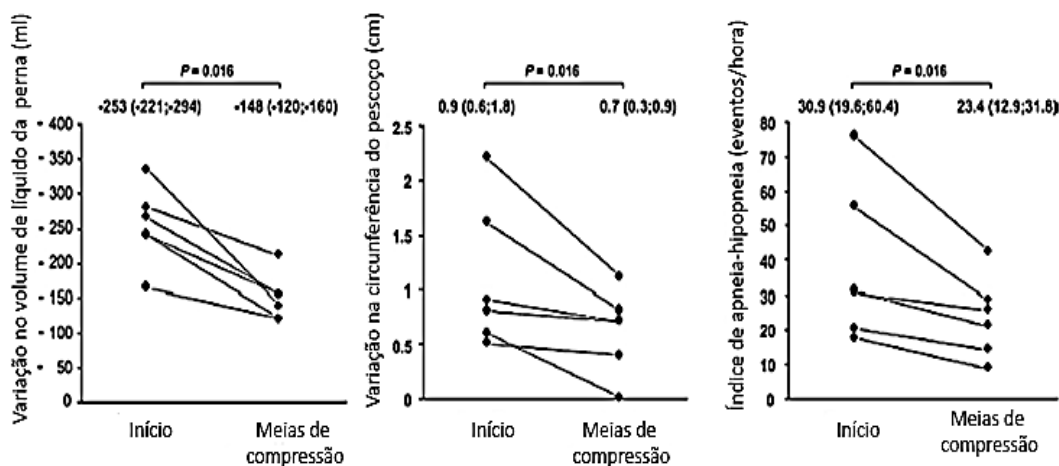


Figura 11- Influência do uso de meia de compressão, por um dia, no volume de líquido das pernas, na circunferência do pescoço e no IAH. Os valores estão expressos como mediana e intervalo interquartil.

White e cols.¹⁴⁵ avaliaram o efeito do deslocamento de fluidos na variação do IAH em um grupo que utilizou meias elásticas e em um grupo controle e verificou diminuição no IAH (P=0,042) e redução do volume das pernas (P=0,028) no grupo intervenção. Em outro estudo¹⁴⁶ foi aplicada solução salina intravenosa em homens com média de idade abaixo de 40 anos (29 ± 6) e em homens com média de idade acima de 40 anos (46 ± 4) que utilizaram meia elástica para avaliação do deslocamento de fluidos. Verificou-se que em homens com média de idade acima de 40 anos houve aumento na circunferência do pescoço (P<0,05) e no IAH (P=0,002). Redofi e cols.¹⁴⁷ avaliaram o efeito da utilização da meia elástica no IAH de pacientes não-obesos com insuficiência venosa crônica. Houve redução de 62% de deslocamento de fluidos (P=0,001) e 36% de redução no IAH (P=0,002). O papel do edema perifaríngeo é evidenciado por efeitos agudos em face às mudanças de volume intravascular na resistência da via aérea superior e na gravidade da apneia obstrutiva do sono. O aumento agudo do retorno venoso com uso de calça antichoque resulta em aumento da circunferência do pescoço acompanhado da resistência faríngea em voluntários saudáveis.¹⁴⁰ Isso sugere que o aumento da pressão venosa e o acúmulo de líquido no pescoço predispõem à obstrução da faringe.

Deslocamento de gordura – a gordura como fluido

Quando uma pessoa deita, se observa aumento instantâneo da circunferência cervical. Esse aumento não pode ser atribuído a deslocamento de fluido desde as pernas porque esse efeito é imediato. Nosso grupo de pesquisa estudou a relação entre a variação da circunferência do pescoço na recumbência imediata com a gravidade da apneia obstrutiva do sono após uma noite de sono.¹⁴⁸

A amostra foi constituída de 45 homens com média de idade de 40 anos. A mudança imediata na circunferência do pescoço, ao deitar, mostrou correlação linear significativa com o IAH e com a saturação mínima de oxigênio no sangue arterial durante a noite (Figura 12). O estudo permitiu concluir pela existência de um fator que ainda não fora descrito na literatura. A descoberta de que o aumento da circunferência do pescoço ao deitar se correlaciona com o IAH, independentemente do deslocamento rostral de fluido durante a noite, ainda não teve seu papel na patogênese da apneia obstrutiva do sono confirmado.

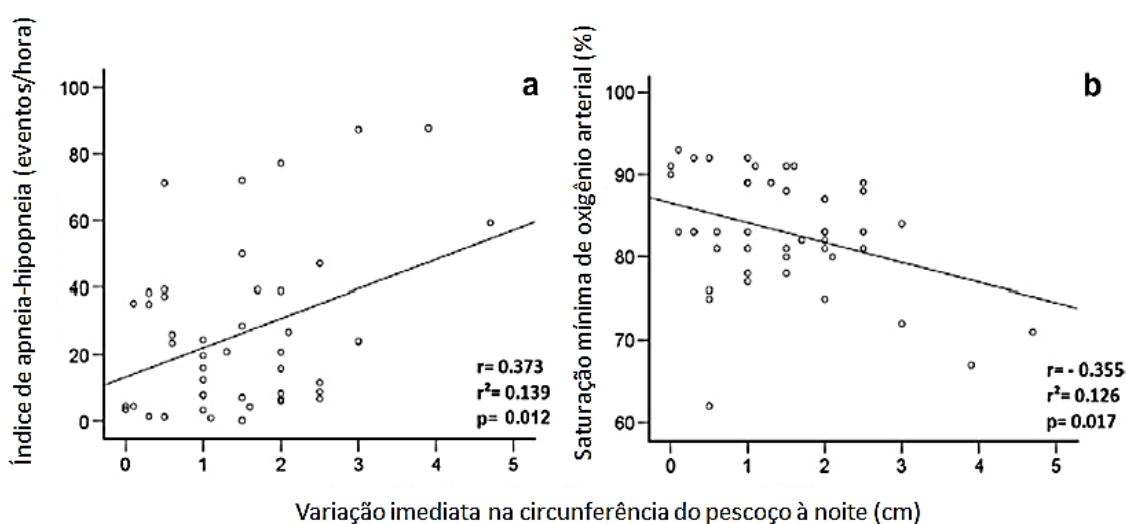


Figura 12- Relação entre a variação imediata na circunferência do pescoço à noite e a) índice de apneia e hipopneia e b) saturação mínima de oxigênio arterial.

TRATAMENTO DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

CPAP

O uso de pressão aérea positiva contínua (CPAP) é o tratamento mais eficaz e de menor risco para a apneia do sono.^{149, 150} O CPAP gera e direciona fluxo de ar para uma máscara nasal firmemente acoplada à face do indivíduo. Descrita em 1981 como tratamento da apneia do sono, a pressão positiva dilata todo o trajeto da faringe, impedindo seu colapso e auxiliando na ventilação.¹⁵¹ O uso do CPAP melhora a qualidade do sono, a qualidade de vida e previne complicações cardiovasculares, demonstrando ser a apneia obstrutiva do sono a causa desses problemas.¹⁵²

Terapia com CPAP reduz o risco de mortalidade por acidente vascular cerebral¹⁵³ e insuficiência cardíaca.¹⁵⁴ A adesão à terapia com CPAP, como a qualquer tratamento crônico, é desafiadora. Alguns fatores são causas prováveis de má adesão, englobando tanto aspectos psicológicos quanto associação com a insônia.^{155, 156} 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 seis horas por noite.¹⁵⁷ Wallace e cols.¹⁵⁸ verificaram em seu estudo o uso de CPAP ≥ 4 horas/dia em 41% dos pacientes. Jacobsen e cols.¹⁵⁹ estudaram possíveis fatores da não-aderência ao CPAP em 695 pacientes com indicação de uso. Idade, sexo e comorbidades não foram significativamente associados à adesão. Apenas IAH ($P < 0,001$), menor escore no questionário de sonolência de Epworth ($P = 0,001$) e tabagismo ($P = 0,022$) foram independentemente associados à não adesão à CPAP.

Yang e cols.¹⁶⁰ investigaram os efeitos benéficos a longo prazo do CPAP na qualidade do sono e pressão arterial em indivíduos com AOS moderada a grave, de acordo com a alta ou baixa adesão ao CPAP. O tratamento com CPAP teve efeitos benéficos tanto na qualidade do sono quanto na pressão arterial apenas em indivíduos

com alta adesão ao CPAP com uso ≥ 4 h / noite para $\geq 70\%$ das noites monitoradas. Chai-Coetzer e cols.¹⁵⁶ avaliaram variáveis clínicas para prever a adesão ao CPAP a longo prazo em 275 pacientes com doença cardiovascular e AOS. Nesse estudo, o uso do CPAP diminuiu significativamente ao longo de 12 meses e esse declínio pôde ser previsto por aderência e efeitos colaterais em um mês, levantando a possibilidade de que intervenções precoces intensivas poderiam melhorar a adesão ao CPAP a longo prazo nesses pacientes.

Assim, apesar do CPAP ser o tratamento mais eficaz para apneia obstrutiva do sono, não é totalmente eficiente. A adesão ao tratamento, tanto em horas de uso noturno, como em número de dias por semana, é aproximadamente a metade do esperado.

O custo do CPAP influencia no seu uso e apesar de o aparelho durar em média mais de 10 anos, muitos pacientes com diagnóstico de apneia obstrutiva do sono e indicação de uso de CPAP não adquirem o aparelho devido ao valor do investimento inicial de mil dólares. O estudo de Tarasiuk e cols. mostrou aumento da adesão em 3,4 vezes através de um incentivo governamental, com redução do custo do aparelho para 55 dólares.¹⁶¹

Marin e cols.¹⁶² realizaram um estudo observacional para comparar a incidência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais em roncoadores simples, pacientes com apneia obstrutiva do sono não tratada, pacientes tratados com CPAP e homens saudáveis recrutados da população geral. Pacientes com doença grave não tratada tiveram maior incidência de eventos cardiovasculares fatais e eventos cardiovasculares não fatais do que pacientes não tratados com doença leve a moderada (0,55, P = 0,02 e 0,89, P <0,0001), roncoadores simples (0,34, P= 0,0006 e 0,58, P<0,0001), pacientes tratados com CPAP (0,35, P= 0,0008 e 0,64, P<0,0001) e participantes saudáveis (0,3, P= 0,0012 e 0,45, P<0,0001). A análise multivariada, ajustada para potenciais fatores de

confusão, mostrou que a AOS grave sem tratamento aumentou significativamente o risco de eventos cardiovasculares fatais (razão de chances 2,87; IC95% 1,17-7,51) e não-fatais (3,17; 1,12-7,51).

Jennum e cols.¹⁶³ avaliaram a mortalidade total por todas as causas após o diagnóstico de AOS, o efeito do CPAP em mulheres e homens e o efeito potencial de comorbidades importantes. O tratamento com CPAP está associado a menores taxas de mortalidade em homens de meia-idade e idosos (com mais de 60 anos), mas apenas após o ajuste para múltiplas comorbidades. Não foi encontrado efeito do tratamento com CPAP na mortalidade por todas as causas em pacientes com AOS do sexo feminino. Homens com AOS, com idade superior a 40 anos, com comorbidades e baixa escolaridade apresentaram risco de mortalidade particularmente alto.

Aparelho Intra-Oral

Os aparelhos intra-orais (AIOs) são utilizados como alternativa eficaz nos casos de ronco e apneia do sono leve.¹⁶⁴ Esses aparelhos são presos aos dentes para avançar a mandíbula. Usados durante o sono, deslocam a língua em sentido ventral, evitando o colapso dos tecidos moles da orofaringe. O aparelho intra-oral age aumentando o espaço aéreo, estabilizando e enrijecendo a faringe por estímulo da atividade muscular.^{165, 166,}

¹⁶⁷ Os AIOs promovem, de forma não invasiva, alteração temporária (durante o uso) na musculatura supra hioidea, nos músculos mastigatórios, genioglosso e pterigoideos laterais. O aparelho intraoral desloca a mandíbula em sentido anterior e eleva o osso hioide em relação à coluna cervical. Essa nova situação anatômica é capaz de reduzir a vibração dos tecidos moles da orofaringe, que resulta no ronco. Com isso, o aparelho intraoral alarga a via aérea superior, permitindo a ventilação pulmonar adequada durante o sono.^{168, 169, 170}

Em 1934, Pierre Robin descreveu pela primeira vez o dispositivo de avanço mandibular para tratamento da glossoptose, fissura palatal e micrognatia mandibular¹⁷¹, sendo utilizado por mais de 50 anos. Cartwright e Samelson¹⁷² descreveram em 1982 o tratamento do ronco e apneia do sono com o *tongue-retaining device*, outra opção de AIO.

O aparelho de avanço mandibular reduz 61%, em média, o índice de apneia-hipopneia, sendo o modelo mais comum de aparelho em uso atualmente. É de fácil fabricação, não invasivo, de ação reversível, baixo custo e bem tolerado pelos pacientes.^{173,174}

A adesão ao aparelho intra-oral é maior do que a adesão ao CPAP.¹⁷⁵ Phillips e cols. compararam a adesão ao tratamento com aparelho intra-oral com CPAP verificaram que o aparelho intra-oral foi utilizado durante $6,5 \pm 1,3$ horas/noite e o CPAP $5,2 \pm 2$; $P < 0,0001$.¹⁷⁵ Doff e cols.¹⁷⁶ avaliaram o resultado do tratamento da terapia com aparelho intraoral e CPAP em pacientes com AOS. Não foi encontrada diferença significativa entre a terapia com AIO e CPAP no tratamento de AOS leve a grave em um seguimento de dois anos. Mais pacientes, embora não significativos, abandonaram o tratamento com aparelho oral (47%) em comparação com o CPAP (33%). Ambas as terapias mostraram melhoras substanciais nos resultados polissonográficos e neurocomportamentais. No entanto, o CPAP foi mais eficaz na redução do IAH e mostrou níveis de saturação de oxihemoglobina mais elevados em comparação com a terapia com aparelho oral ($P < 0,05$).

Cirurgia

A traqueostomia mostra-se efetiva para o tratamento da apneia obstrutiva do sono. Dificilmente, porém, se indica esse procedimento radical.¹⁷⁷ Em qualquer idade a

cirurgia tem papel definido e insubstituível nas apneias que são devidas ao crescimento de tonsilas. Em crianças com aumento de tonsilas e adenoides, a cirurgia é a primeira escolha. À medida que a idade do paciente aumenta a indicação de cirurgia reduz sua utilidade, estando, no idoso, reservada a retirada de tumores. As cirurgias da via aérea superior, apesar de resolverem em alta percentagem o ronco, reduzem 50% das apneias para IAH abaixo de 20 eventos/hora. As taxas de sucesso variam amplamente de 5% a 78%.¹⁷⁸

Redução de Peso

Na literatura, a redução do peso mostra-se capaz de eliminar as apneias¹⁷⁹. Não existe, porém, estudos longitudinais mostrando a eficácia e a eficiência da perda de peso para o controle em longo prazo da síndrome da apneia obstrutivas do sono. Mesmo quando os pacientes têm consciência da importância da redução de peso, essa é uma meta de difícil consecução. Usualmente, os obesos já tentaram diversas dietas, sem sucesso. Atemorizados com o diagnóstico de apneia obstrutiva 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.

Existem diversas modalidades de tratamento para o emagrecimento. Quando a obesidade for mórbida e a síndrome da apneia do sono extremamente grave, considera-se como recurso a cirurgia bariátrica para redução de peso¹⁸⁰. Existe consenso de que o tratamento da obesidade inclui educação nutricional, exercícios e modificação comportamental.

Intervenções comportamentais

Decúbito lateral durante o sono

A posição de dormir influencia na apneia obstrutiva do sono. Mais de 50% dos pacientes com apneia obstrutiva do sono têm algum grau, mesmo que insignificante, de piora da apneia na posição supina. Quando essa piora é substancial, dobrando o IAH, se chama o caso de “apneia do sono posicional”.¹⁸¹ Dormir em posição não supina, pode corrigir ou melhorar a apneia do sono. Isso deve ser explicado ao paciente, mas não deve ser tido como terapêutica única.^{182,183,184} Vários trabalhos mostraram a efetividade da terapia posicional.^{185,186,187,188,189} Endo e cols¹⁹⁰ mostraram que a apneia obstrutiva do sono posicional depende também de fatores como índice de massa corporal e alterações anatômicas.

Cabeceira elevada

Souza e cols.¹⁹¹ estudaram o efeito da elevação da cabeceira na gravidade da apneia obstrutiva do sono em 52 sujeitos com média de idade de 53 ± 9 anos; Índice de massa corporal: 29.6 ± 4.8 kg/m². Comparado com o basal, a elevação de 15 centímetros da cabeceira diminuiu significativamente o IAH, de 16 para 11 eventos por hora de sono ($P < 0,001$).

McEvoy e cols.¹⁹² avaliaram a polissonografia de 13 homens com apneia grave. Os pacientes ficaram metade da noite na posição supina e metade da noite na posição sentada a 60°. Eles verificaram redução do IAH, com a mudança de posição supina para sentada, de $49 \pm 5,4$ eventos/hora para $20 \pm 6,9$ eventos/hora ($P < 0,005$).

Basoglu e cols.¹⁹³ avaliaram o efeito de dormir com a cabeceira elevada a 45° na gravidade da apneia obstrutiva do sono em 30 pacientes com insuficiência cardíaca.

Houve redução do IAH com a elevação da cabeceira quando comparado com o basal. O IAH diminuiu de 31 para 18 ($P < 0,001$).

Neill e cols.¹⁹⁴ avaliaram os efeitos das posições supina, cabeceira elevada a 30° e lateralizada em oito pacientes com apneia obstrutiva do sono. O estudo mostrou significativa diminuição no colapso da via aérea superior quando comparado dormir na posição supina com dormir com elevação da cabeceira a 30 graus e em posição lateral (média da pressão de fechamento da via aérea superior: 30° de elevação da cabeceira - 4,0 +/- 3,2 comparado com a posição supina 0,3 +/- 2,4 cm H₂O, $P < 0,05$ e com a posição lateral -1,1 +/- 2,2 cm H₂O, $P < 0,05$). No estudo de Tagaito e cols.¹⁹⁵ em nove pacientes com apneia obstrutiva do sono sob anestesia geral, a Pcrit (pressão de fechamento da via aérea superior) diminuiu da posição supina para sentado a 62 graus de 2,2 a -3,5 cmH₂O, respectivamente.

Kobayashi e cols.¹⁹⁶ avaliaram o efeito da elevação da cabeceira na colapsabilidade da via aérea superior em 20 homens durante anestesia com propofol. Verificaram diminuição na Pcrit ($P < 0,05$) quando a elevação da cabeceira foi maior do que seis centímetros quando comparado com a cabeceira sem elevação. Martin e cols.¹⁹⁷ compararam o efeito da postura (sentado, supina e lateral) no calibre da via aérea superior em 40 sujeitos normais, 70 roncoadores e em 110 pacientes com apneia obstrutiva do sono. Verificaram que a área da orofaringe diminuiu da posição sentada para deitado (supina ou lateral) em pacientes com apneia obstrutiva do sono quando comparados a roncoadores ($P < 0,01$) ou com sujeitos normais ($P < 0,02$).

Reduzir ingestão de bebidas alcoólicas

Os pacientes com apneia do sono devem evitar o consumo de álcool, mesmo durante o dia, já que o mesmo tende a deprimir o sistema nervoso central, exacerbando

a apneia do sono, piorando a sonolência e favorecendo o ganho de peso. O consumo de álcool antes de dormir frequentemente piora a duração e a frequência dos eventos respiratórios durante o sono, como o grau de dessaturação da hemoglobina e o ronco.¹⁹⁸ O aumento da tendência a desenvolver apneia obstrutiva após o consumo de álcool é resultado da indução da hipotonia da musculatura orofaríngea, enquanto o aumento da duração da apneia obstrutiva ocorre pela depressão dos mecanismos de despertares.¹⁹⁸ Mitler e cols.¹⁹⁹ avaliaram o tempo do efeito do etanol na resistência das vias aéreas superiores e no número de apneias durante o sono. O IAH foi de 7,5 +/- 2,1 para as noites de etanol versus 3,8 +/- 2,7 para as noites de placebo (P<0,01). Não houve diferença significativa no número de eventos de dessaturação. O efeito do álcool na resistência das vias aéreas foi mais pronunciado durante as primeiras duas horas após a ingestão.

Evitar medicações depressoras da ventilação

Recomenda-se evitar medicações depressoras do sistema de controle central da ventilação em pacientes com apneia do sono. Dentre as medicações citadas estão os benzodiazepínicos, barbitúricos e outras drogas antiepiléticas, antidepressivos sedativos, anti-histamínicos e opioides. Entretanto, não encontramos estudos randomizados sobre o efeito da retirada de sedativos na apneia obstrutiva do sono.

Drogas depressoras, porém, já foram citadas como terapêutica. No estudo de Guilleminault e cols. a administração de clonazepam controlou apneias centrais, sugerindo ser essa substância potencialmente útil em apneia do sono central.²⁰⁰

Tratamento farmacológico

Fármacos estimulantes são os mais tentados, mas obtêm respostas modestas. As revisões sistemáticas e metanálises^{201,202} concluem repetidamente que não existem estudos de qualidade sobre o papel das medicações na apneia do sono.

Medicações

O uso de fármacos para o tratamento da apneia obstrutiva do sono é uma proposta recorrente desde os anos 80.^{203,204} Por não ter sido desenvolvida e testada completamente, essa opção terapêutica ainda conserva seu potencial como área de inovação.

Existem diversos mecanismos pelos quais fármacos podem reduzir a gravidade da apneia:²⁰⁵

- Aumento do drive ventilatório (progestágenos,^{206,207} acetazolamida²⁰⁸)
- Aumento do tono da via aérea superior (teofilina,^{209,210} bloqueio de receptores serotoninérgicos,^{211,212} colinérgicos²¹³).
- Diminuição do sono REM (antidepressivos inibidores seletivos de recaptura de serotonina,²¹⁴ clonidina²¹⁵).
- Aumento do limiar de excitação (eszopiclona²¹⁶)
- Aumento da área da secção transversal ou redução da tensão superficial da via aérea superior através de terapia (fluticasona,^{217,218} lubrificantes da mucosa²¹⁹).

Medicamentos eficazes serviriam tanto como alternativa ao CPAP em pacientes com apneia do sono leve a moderada como em pacientes com apneia obstrutiva do sono grave e intolerância ao CPAP.²²⁰

Exercício físico

Estudos apontam o exercício como uma maneira simples, de baixo custo e segura de se proteger de eventos cardiovasculares e melhorar a qualidade e duração do sono.^{221, 222, 223, 224,225,226}

Em pacientes com apneia obstrutiva do sono ainda não está esclarecida a relação entre a gravidade da apneia do sono e aptidão física. Em relação à capacidade de exercício, medida por VO₂ de pico, limiar anaeróbico, carga de exercício e resposta cardiovascular anormal ao estresse VO₂, os dados encontrados na literatura são contraditórios. Alguns autores encontraram capacidade de exercício reduzida na apneia do sono,^{227, 228, 229} enquanto outros concluíram que o efeito da apneia é, ao menos em parte, explicado por fatores de confusão como idade, sexo e obesidade.^{230, 231, 232} A diminuição da aptidão física em idosos está relacionada à incidência de dores, desvios posturais, lesões musculoesqueléticas e risco de quedas²³³. Além disso, a piora da função física geral é preditora de mortalidade nessa população.²³⁴ As quedas estão diretamente relacionadas com a falta de força e equilíbrio^{235, 236} e com distúrbios do sono, independentemente de fatores de confusão.^{237,238, 239}

O exercício físico tem sido usado com resultados consistentemente bons para tratar apneia do sono.^{240,241} Em metanálise dos estudos randomizados, o efeito foi a redução de seis eventos por hora.²⁴²

Exercício orofaríngeo

Os músculos dilatadores da faringe desempenham importante função na manutenção da abertura da via aérea durante o sono. Os exercícios de treinamento muscular da orofaringe foram usados para tratar apneia obstrutiva do sono.²⁴³ A terapia miofuncional é composta de exercícios isotônicos e isométricos que fortalecem

estruturas orais – lábios e língua e estruturas da orofaringe – palato mole e parede lateral da faringe.

Camacho e cols., em 2015, publicaram metanálise incluindo nove estudos com sujeitos que realizaram terapia miofuncional. A amostra foi composta de 120 adultos com média de idade de 44 ± 12 anos e IMC de $29 \pm 6,2$ kg/m². Houve redução de aproximadamente 50% no IAH (25 ± 14 eventos/h para 12 ± 12 eventos/h), redução do ronco, redução da sonolência e melhora na saturação mínima de oxigênio no sangue arterial.²⁴⁴

Meia elástica

Redolfi e cols.¹⁴⁴ avaliaram a influência do uso de meia elástica de 20 mm Hg sobre o volume de líquido das pernas pelo período de um dia. A amostra foi constituída de seis homens sedentários não obesos com média de idade de 52 anos. Houve redução de 42 % ou 105 ml no volume de líquido deslocado das pernas, de 22 % na circunferência do pescoço ou 0,2 cm e de 24 % ou 7,5 eventos/hora no IAH. Redolfi e cols. avaliaram em outro estudo¹⁴⁷ o efeito da utilização da meia elástica na apneia do sono em 12 pacientes (média de idade: 59 ± 5 anos) não-obesos com insuficiência venosa crônica. Os indivíduos refizeram o exame de polissonografia após uma semana de uso da meia elástica e após uma semana sem o uso da mesma. No período em que os pacientes utilizaram a meia elástica, houve redução de 62% no deslocamento de fluidos das pernas ($P=0,001$), redução de 60% da circunferência do pescoço ($P=0,001$) e redução de 36% no IAH (de $48,4 \pm 26,9$ para $31,3 \pm 20,2$; $P=0,002$). No estudo de Yadollahi e cols.¹⁴⁶ foi aplicada solução salina intravenosa em homens jovens ($n=10$; média de idade: 29 ± 6 anos) e em homens com idade acima de 40 anos ($n=7$; média de idade: 46 ± 4 anos) que utilizaram meia elástica para avaliação do efeito do deslocamento

de fluidos no IAH. Verificou-se que em homens com idade acima de 40 anos, houve aumento na circunferência do pescoço ($P < 0,05$) e aumento no IAH ($32,2 \pm 22,1$ versus $2,2 \pm 7,1$; $P = 0,002$). White e cols.¹⁴⁶ avaliaram o efeito do deslocamento de fluidos na variação do IAH em um grupo que utilizou meias elásticas durante duas semanas ($n = 22$; média de idade: $57,7 \pm 11$ anos) e em grupo controle ($n = 23$; média de idade: 58 ± 10 anos). O IAH diminuiu significativamente no grupo meia elástica em comparação com o grupo controle (de $32,4 \pm 20,0$ para $23,8 \pm 15,5$ versus de $31,2 \pm 25$ para $30,3 \pm 23,8$, $p = 0,042$) em associação com a redução do volume das pernas durante a noite ($P = 0,028$).

Silva e cols.²⁴⁵ compararam os efeitos do uso da meia elástica e do CPAP na dinâmica de fluidos em 14 pacientes (média de idade: 53 ± 9 anos) não obesos com apneia obstrutiva do sono e insuficiência venosa crônica em hemodiálise, através de um estudo cruzado randomizado. O IAH diminuiu de 20,8 para 7,9 durante a titulação do CPAP e para 16,7 eventos por hora após o uso de meias elásticas (CPAP versus basal, $P = 0,004$; meias elásticas versus basal, $P = 0,017$ e CPAP versus meias elásticas, $P = 0,017$).

Alterações estruturais do sistema respiratório relacionadas com a idade

A maioria das mudanças funcionais relacionadas à idade no sistema respiratório resulta da diminuição progressiva de componentes da fisiologia respiratória como: complacência da parede torácica, retração elástica dos pulmões, e força dos músculos respiratórios.

Alterações na caixa torácica

Com o avanço da idade ocorrem alterações degenerativas da coluna vertebral, tais como a osteoporose e espondilose. O termo espondilose refere-se a alterações degenerativas da coluna vertebral, incluindo espaço intervertebral reduzido, esclerose óssea adjacente aos discos intervertebrais e osteófitos vertebrais marginais. Em geral, os osteófitos vertebrais são mais comumente vistos no lado direito da coluna vertebral, devido à presença da aorta descendente no lado esquerdo. A associação da pronunciada cifose dorsal com o esterno mais convexo contribui para a chamada deformidade do "tórax em barril", uma configuração fenotípica do tórax em indivíduos idosos. Quando combinadas, essas alterações parietais causam endurecimento da parede torácica, tendo um impacto desfavorável na mecânica respiratória.²⁴⁶ Estenne e cols. mediram a conformidade da parede torácica em 50 indivíduos entre 24 e 75 anos. O envelhecimento foi associado com diminuição significativa na conformidade da parede torácica, envolvendo o comprimento da caixa torácica (tórax superior) e o compartimento diafragma-abdome (tórax inferior).²⁴⁷ Calcificações das cartilagens costais e das junções condroesternais, bem como doença articular degenerativa da coluna dorsal são observações radiológicas comuns em idosos que contribuem para o enrijecimento da parede torácica.²⁴⁸

A osteoporose favorece a alta prevalência de fraturas e colapso de corpos vertebrais na população idosa. A incidência aumenta com a idade e é quase oito vezes maior em mulheres com idade entre 85 e 89 anos do que naquelas com idade entre 60 e 64 anos.²⁴⁹

Função muscular respiratória

O desempenho muscular respiratório é prejudicado pelas modificações da caixa torácica relacionadas à idade, diminuição da complacência da parede torácica e

aumento da capacidade residual funcional resultante da diminuição da retração elástica dos pulmões.²⁵⁰ A redução da função muscular respiratória em idosos torna essa população mais vulnerável a doenças e incapacidades,²⁵¹ assim, a prevenção do déficit de força muscular respiratório reduz o declínio funcional em idosos por diminuir o risco de morbidade e de mortalidade.²⁵²

A força muscular respiratória diminui com a idade. Polkey e cols.²⁵³ relataram diminuição de força do diafragma em idosos em -13% ou 119 cmH₂O (n = 15; média de idade de 73 anos) em comparação com grupo controle (n = 15; média de idade de 29 anos). Enright e cols. avaliaram a pressão inspiratória máxima (PIM) e a pressão expiratória máxima (PEM) em 4.443 e em 790 idosos respectivamente, com idade superior a 65 anos. Verificaram haver diminuição da PIM e da PEM com a idade, podendo ser atribuída a alguns fatores como complacência, sexo masculino, massa magra, capacidade vital forçada, força muscular periférica, tabagismo e tamanho da cintura.²⁵⁴

A força muscular inspiratória e expiratória máximas em idosos se correlacionam fortemente com a força muscular periférica. Bassey e Harries verificaram diminuição anual de 2% na força de aperto da mão em 620 sujeitos idosos com idade acima de 65 anos.²⁵⁵ A diminuição na força muscular resulta da diminuição da área transversal da fibra muscular, diminuição no número de fibras (especialmente fibras do tipo II), alterações nas junções neuromusculares e perda de neurônios motores periféricos.^{256,257,258} Exercícios para a musculatura periférica promovem aumento da resistência e força dos músculos respiratórios,²⁵⁹ contanto esse ganho parece ser maior quando combinado com treinamento muscular respiratório.²⁶⁰

Alterações da faringe relacionadas com a idade

As características faríngeas podem se modificar com a idade, mas não há consenso sobre o efeito. A área transversal da faringe estudada em indivíduos acordados pode aumentar²⁶¹ ou diminuir²⁶² com a idade. Com o avançar da idade, aumentos na resistência faríngea durante o sono²⁶³ e vigília²⁶⁴ foram relatados junto com diminuições na atividade do genioglosso e do músculo tensor palatino.²⁶⁵

Grupos musculares faríngeos e modulação respiratória

A via aérea faríngea abrange músculos cuja integração funcional é essencial para tarefas como engolir, falar e respirar. Do ponto de vista respiratório, o principal objetivo desses músculos faríngeos é manter a via aérea patente, permitindo o fluxo de ar para dentro e para fora dos pulmões.¹² Embora os músculos faríngeos administrem essa tarefa com relativa facilidade durante a vigília, sua atividade é frequentemente diminuída no início do sono.²⁶⁶ Com o sono, ocorre estreitamento, aumento da resistência e propensão ao colapso. Em indivíduos saudáveis, os músculos faríngeos são capazes de compensar adequadamente o aumento da resistência das vias aéreas para manter a via aérea aberta. Já nos indivíduos com apneia obstrutiva do sono ocorre colapso repetitivo da via aérea devido a mecanismos anatômicos ou funcionais.

A musculatura faríngea tem função de contração ou de dilatação. Os músculos estão classificados²⁶⁷ em quatro grandes grupos: músculos reguladores da posição do palato mole (tensor palatino e levantador palatino), músculos extrínsecos da língua, fazem sua protrusão e retração (genioglosso, gênio hioideo, hipoglosso e estiloglosso), músculos palatais (levantador palatino, tensor palatino, palatoglosso, palatofaríngeo e úvula),¹² músculos controladores da posição do osso hioide (hioglosso, genioglosso, esterno hioideo, geniohioide, digástrico) e os músculos da parede pósterolateral da faringe

(palatoglosso e constritores faríngeos). Esses grupos de músculos interagem de forma complexa para determinar a patência da via aérea.

O genioglosso é o principal músculo protrusor da língua, sendo sua contração fundamental na abertura da faringe, alargando a orofaringe na região anteroposterior. Apresenta modulação respiratória, tendo padrão fásico de ativação durante a inspiração e atividade tônica presente durante a expiração.

Em estudo com modelo animal, se verificou que a ativação do genioglosso é aproximadamente 50 a 100 milissegundos anterior à ativação do diafragma ou início do fluxo inspiratório.²⁶⁸ O genioglosso também responde às pressões negativas na via aérea. A pressão negativa na via aérea ativa mecanorreceptores localizados na laringe, que, através do nervo laríngeo superior, leva à estimulação muscular reflexa.²⁶⁹ É esse reflexo que permite que o músculo reaja às ameaças à patência da via aérea, aumentando sua contração para manutenção ou aumento no tamanho do lume da via aérea.

Saboisky e cols.²⁷⁰ avaliaram a atividade do genioglosso durante a respiração em sete sujeitos. Verificaram que aproximadamente 50% das 110 unidades motoras do músculo exibiram modulação inspiratória, 16% estavam ativas durante a expiração e 34% não apresentaram modulação respiratória.

Dentre os músculos palatais, o palatoglosso e palatofaríngeo agem para abrir a via aérea nasal enquanto também puxam o palato para a base da língua, o que tende a restringir ou fechar a via aérea oral. Estudos sugerem que esses músculos têm atividade fásica predominantemente inspiratória aumentada durante a respiração nasal *versus* oral.^{271,272} Ambos os músculos aumentam rapidamente seu disparo em resposta às pressões negativas ou cargas inspiratórias resistivas.²⁷³

TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO

O treinamento específico dos músculos respiratórios, especialmente o treinamento muscular inspiratório (TMI) vem sendo utilizado como modalidade terapêutica para atenuar dispneia, aumentar a capacidade funcional para o exercício e melhorar qualidade de vida de pacientes com várias morbidades.^{274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287}

Plentz e cols.²⁸⁸ realizaram metanálise para revisar sistematicamente os efeitos do TMI comparado com grupo controle (TMI placebo ou outra intervenção) em pacientes com insuficiência cardíaca. Foram incluídos sete estudos. O TMI aumentou a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos em 69 metros e a pressão inspiratória máxima em 23,4 cmH₂O, comparado aos grupos controles. O TMI promoveu uma melhora significativa no consumo máximo de oxigênio somente nos estudos que realizaram treinamento por 12 semanas, comparado a nenhuma carga inspiratória em pacientes com fraqueza muscular inspiratória. Mesmo assim, essa melhora foi de apenas 3 ml/kg/min⁻¹. Os autores consideraram ser o TMI uma terapêutica adicional nos sujeitos com insuficiência cardíaca congestiva por melhorar a capacidade funcional.

Smart e cols.²⁸⁹ realizaram revisão sistemática e metanálise para determinar a magnitude da mudança no pico de VO₂, teste de caminhada de seis minutos, qualidade de vida, pressão inspiratória máxima e equivalente ventilatório para dióxido de carbono com o TMI em pacientes com insuficiência cardíaca crônica. Foram incluídos 11 estudos com 287 participantes. Os participantes com insuficiência cardíaca submetidos ao TMI apresentaram melhora significativa em todas as variáveis avaliadas (P<0,001) concluindo que o TMI melhora o condicionamento cardiorrespiratório e a qualidade de vida de forma semelhante ao treinamento convencional.

Montemezzo e cols.²⁹⁰ realizaram revisão sistemática e metanálise para determinar se o impacto da fraqueza muscular inspiratória no TMI afeta a função inspiratória e a capacidade de exercício em pacientes com insuficiência cardíaca crônica. Foram revisados nove artigos. Foi realizada comparação entre grupo TMI e grupo controle para pressão inspiratória máxima, pressão inspiratória máxima sustentada, teste da caminhada de seis minutos, pico de consumo de oxigênio e ventilação minuto após o TMI. A insuficiência cardíaca crônica com fraqueza muscular inspiratória mostrou maiores ganhos após o TMI nas variáveis de teste de caminhada de seis minutos e pico de consumo de oxigênio em comparação com aqueles com pressão inspiratória máxima considerada normal.

Ferreira e cols.²⁹¹ avaliaram os efeitos do TMI na pressão arterial e no controle cardiovascular autonômico em 13 pacientes com hipertensão essencial. O TMI apresentou efeitos benéficos sobre a pressão arterial sistólica e diastólica, bem como controle cardiovascular autonômico desses pacientes. De Abreu e cols.²⁹² realizaram revisão sistemática para determinar se o TMI promove mudanças nas respostas autonômicas cardiovasculares em humanos. Os resultados de seis estudos demonstraram que o TMI realizado em baixas intensidades pode promover cronicamente um aumento na modulação parassimpática e / ou redução da modulação cardíaca simpática em pacientes com diabetes, hipertensão, insuficiência cardíaca crônica e refluxo gastroesofágico, quando avaliados pela análise da variabilidade da frequência cardíaca.

Sadek e cols.²⁹³ avaliaram os efeitos do treinamento muscular inspiratório sobre a força muscular inspiratória, capacidade funcional e dispneia em pacientes com insuficiência cardíaca crônica e identificaram o melhor modo de intervenção em termos de carga de pressão inspiratória máxima, frequência das sessões e a duração total da

intervenção. Revisaram 65 ensaios clínicos randomizados e sete foram considerados potencialmente relevantes e foram recuperados para análise detalhada. Os sete estudos incluídos continham dados de 203 pacientes. Os protocolos de treinamento típicos envolveram treinamento de três, seis ou sete vezes por semana com intensidade variando de 30% a 60% da PIM e por um período que variou de seis a doze semanas. A pressão inspiratória máxima, a distância percorrida e a dispnéia foram melhoradas em todos os estudos e especialmente naqueles que fixaram uma carga de 60% da PIM, e treinaram pacientes seis vezes por semana durante doze semanas.

Estudos mostraram o efeito do TMI em idosos como melhora da força e resistência muscular respiratória, medidas de espirometria, tolerância ao exercício, níveis de atividade física e qualidade de vida.^{9, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301}

Mills e cols.⁹ realizaram TMI em 34 idosos com idade média de 68 anos. O TMI teve duração de oito semanas, sendo realizadas 30 inspirações através do dispositivo Powerbreathe[®], duas vezes ao dia, com carga inicial de 50% da PIM. Nesse estudo, no grupo intervenção, houve melhora na PIM (P=0,008), melhora do pico de fluxo inspiratório (P=0,049) e aumento da espessura do diafragma no volume residual (P=0,03) quando comparado com o grupo placebo. Aznar-Lain e cols.²⁹⁴ realizaram TMI em 18 sujeitos com média de idade de 68 anos. O TMI teve duração de oito semanas e frequência semanal de três a cinco dias. Foram realizadas de três a dez séries de cinco a seis repetições por dia. Os sujeitos do grupo intervenção tiveram melhora na PIM (P=0,002), melhora do pico de VO₂ (P=0,022) e melhora na performance física (P=0,008).

Souza e cols.²⁹⁹ realizaram TMI em 22 mulheres idosas com idade média de 68 anos. O TMI foi realizado com o dispositivo Threshold[®] com frequência de duas vezes ao dia durante sete dias na semana. Foram realizadas oito séries com duração de dois

minutos de inspirações diafragmáticas com carga inicial de 40% da PIM. A carga foi ajustada semanalmente conforme a avaliação da PIM. Após o TMI, o grupo intervenção apresentou melhora significativa da PIM, pressão expiratória máxima e da espessura do diafragma quando comparado ao grupo controle.

Como já foi abordado, a apneia obstrutiva do sono é caracterizada pelo colapso repetitivo da via aérea superior durante o sono e é considerada um distúrbio oxidativo.³⁰² A via aérea obstruída e subsequente asfixia pode levar ao aumento do esforço inspiratório e sobrecarga dos músculos inspiratórios.³⁰³ A sobrecarga crônica do diafragma pode promover fadiga dos músculos inspiratórios em pacientes com apneia obstrutiva do sono.³⁰⁴ Contudo, permanece controversa a ocorrência de fadiga do diafragma em indivíduos com apneia obstrutiva do sono.^{305,306,307}

Chien e cols.³⁰⁴ investigaram o efeito da apneia obstrutiva do sono na força, resistência e fadiga dos músculos inspiratórios e extensores periféricos dos joelhos em 15 pacientes com apneia obstrutiva do sono grave com média de IAH de 54 ± 21 eventos por hora de sono comparados com 15 pacientes do grupo controle com média de IAH de 2 ± 1 evento por hora de sono. Os pacientes do grupo apneia obstrutiva do sono grave tiveram menor performance funcional para os músculos inspiratórios e extensores periféricos dos joelhos, contudo a o índice de fadiga foi alto somente nos músculos inspiratórios dos pacientes com apneia obstrutiva do sono grave.

Hillman e cols.³⁰⁸ avaliaram o efeito da contração seletiva do diafragma induzida pela estimulação do nervo frênico na colapsibilidade da via aérea superior em nove sujeitos. Concluíram que a contração do diafragma induzida pela estimulação do nervo frênico aumenta o volume pulmonar e reduz a colapsibilidade das vias aéreas de maneira dose-dependente. O efeito aparece primariamente mediado por mudanças no

volume dos pulmões, ao invés da tração mediastinal do diafragma. Verificaram haver justificativa para o uso de estimulação frênica contínua para tratar a apneia obstrutiva do sono.

Vranish e cols.¹¹ avaliaram o efeito do TMI com carga e placebo no sono e na pressão arterial em 24 pacientes com apneia obstrutiva do sono com média de idade de 61 ± 4 anos para grupo intervenção e 69 ± 3 anos para grupo placebo. A duração do treinamento foi de seis semanas e a orientação foi de realizar 30 repetições de exercícios respiratórios com o dispositivo Powerbreathe[®] por dia. Para o grupo intervenção foi utilizada carga de 75 por cento da PIM ajustada no final de cada semana e para o grupo controle, 15 por cento da PIM. Os sujeitos do grupo intervenção tiveram redução nas pressões sistólica e diastólica (-12.3 ± 1.6 pressão sistólica e -5.0 ± 1.3 na pressão diastólica; $P < 0,01$). O grupo intervenção teve melhora na PIM, $P < 0,01$. O IAH do grupo intervenção passou de 22 ± 4 para 26 ± 6 após o TMI ($P = 0,29$). No grupo placebo passou de 30 ± 9 para 25 ± 8 após o TMI ($P = 0,28$). Vale notar que o grupo placebo, com maior média de idade, apresentou redução do IAH. Essa redução de IAH se deveu, mais provavelmente ao acaso, mas pode-se especular sobre o papel de inspirações forçadas com carga de 15% da PIM sobre a musculatura abduutora da faringe.

Souza e cols.¹⁰ avaliaram a efetividade do TMI no sono e na capacidade funcional para o exercício em 16 pacientes com AOS. O grupo intervenção composto por oito sujeitos realizou TMI através do dispositivo Powerbreathe[®]. A duração dos exercícios foi de 12 semanas, sendo realizados sete vezes na semana e duas vezes ao dia, com carga de 50 a 60 por cento da pressão inspiratória máxima. O grupo placebo, composto por oito sujeitos, realizou as mesmas condutas com carga abaixo de 20% da PIM. Não houve diferença na comparação entre os grupos intervenção e placebo após TMI para

função pulmonar ($P > 0,05$) e força muscular ($P > 0,05$). O consumo máximo de oxigênio não foi significativamente diferente entre os grupos ($P = 0,71$). Houve melhora significativa na qualidade do sono mensurada pelo Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh para o grupo TMI quando comparado com o placebo ($P=0,02$). Nesse estudo não foi realizada polissonografia após o TMI para comparar o IAH pré e pós-intervenção.

Relação entre força da faringe e do diafragma

Shepherd e cols.³⁰⁹ avaliaram a força de protrusão da língua e a pressão inspiratória máxima em 94 indivíduos com suspeita de apneia obstrutiva do sono admitidos para realização de polissonografia. Desses indivíduos, 53 tinham IAH ≤ 20 eventos/hora (média de 8 eventos/hora) e 41 indivíduos com IAH ≥ 20 eventos/hora (média de 49 eventos/hora). Verificaram haver relação linear entre a força de protrusão da língua e a pressão inspiratória máxima ($R^2 = 0,37$; $P < 0,001$). A alta relação da força de protrusão da língua para pressão inspiratória máxima (maior do que 90%, 0,027 Kg/cmH₂O) apareceu ser fator protetor da apneia obstrutiva do sono. Concluíram que a força dos músculos da via aérea superior está linearmente correlacionada com a força dos músculos inspiratórios, não sendo diferente entre indivíduos com e sem apneia obstrutiva do sono, contudo a alta relação da força de protrusão da língua para pressão inspiratória máxima parece estar associada com a redução da propensão a apneia moderada a grave.

Até o final da redação desta tese, não se encontraram novas referências que pudessem avançar o conhecimento sobre a relação entre a força do diafragma e da musculatura abdução faríngea em adultos ou em idosos. Tais estudos seriam valiosos

para reforçar nossa hipótese de que treinar o diafragma reforçaria também os músculos faríngeos.

4. JUSTIFICATIVAS

Esse estudo se justifica por embasar potenciais terapêuticas de tratamento da apneia obstrutiva do sono em idosos, considerando-se:

- a. A prevalência da apneia obstrutiva do sono em idosos, em torno de 80 a 90%.
- b. O aumento da morbimortalidade em apneia obstrutiva do sono grave.
- c. A adesão limitada aos tratamentos convencionais, como CPAP e aparelho intra-oral.
- d. O alto custo das terapêuticas convencionais.
- e. A inexistência de ensaios clínicos randomizados em idosos sobre o manejo da apneia obstrutiva do sono com treinamento muscular inspiratório.

HIPÓTESE CONCEITUAL

Treinamento muscular inspiratório com carga terá eficácia superior ao treinamento muscular inspiratório simulado para reduzir o índice de apneia-hipopneia em pacientes idosos com apneia obstrutiva do sono.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar o efeito do treinamento muscular inspiratório no índice de apneia-hipopneia de indivíduos idosos com apneia obstrutiva do sono por meio de ensaio clínico randomizado.

5.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Avaliar o impacto do treinamento muscular inspiratório em idosos sobre:

- a. Pressão inspiratória e pressão expiratória máxima.
- b. Espessura do diafragma.
- c. Variáveis de espirometria.

REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA

¹American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.

² Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, Hamilton GS, Dharmage SC. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2017;34:70-81.

³ Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: The HypnoLaus study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(4):310-8.

⁴ Lee SD, Kang SH, Ju G, Han JW, Kim TH, Lee CS, et al. The prevalence of and risk factors for sleep-disordered breathing in an elderly Korean population. *Respiration.* 2014;87(5):372-8.

⁵ Duran 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):685-9.

⁶ Watanabe T, Isono S, Tanaka A, Tanzawa H, Nishino T. Contribution of body habitus and craniofacial characteristics to segmental closing pressures of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(2):260-5.

⁷ Kim AM, Keenan BT, Jackson N, Chan EL, Staley B, Poptani H, Torregiani DA, Pack AI, Schwab RJ. Tongue fat and its relationship to obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2014;37(10):1639-48.

⁸ Strohl KP, Hensley MJ, Hallett M, Saunders NA, Ingram RH Jr. Activation of upper airway muscles before onset of inspiration in normal humans. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1980;49(4):638-42.

⁹ Mills DE, Johnson MA, Barnett YA, Smith WH, Sharpe GR. The effects of inspiratory muscle training in older adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2015;47(4):691-7.

¹⁰ Souza AKF, Dornelas de Andrade A, de Medeiros AIC, de Aguiar MIR, Rocha TDS, Pedrosa RP, de Lima AMJ. Effectiveness of inspiratory muscle training on sleep and functional capacity to exercise in obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Sleep Breath.* 2018;22(3):631-639.

¹¹ Vranish JR, Bailey EF. Inspiratory muscle training improves sleep and mitigates cardiovascular dysfunction in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2016; 39(6):1179–1185.

¹² Edwards BA, White DP. Control of the pharyngeal musculature during wakefulness and sleep: implications in normal controls and sleep apnea. *Head Neck.* 2011;33 Suppl 1:S37-45.

¹³ Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM; American Academy of Sleep Medicine. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2012;8(5):597-619.

¹⁴ Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2002;360(9328):237–45.

¹⁵ Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(8):686-717.

¹⁶ Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*.2014;22:736-47.

¹⁷ Davies RJ, Ali NJ, Stradling JR. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax*. 1992;47:101–05.

¹⁸ Tonelli de Oliveira AC, Martinez D, Vasconcelos LF, Gonçalves SC, Lenz MC, Fuchs SC, Gus M, Abreu-Silva EO, Moreira LB, Fuchs FD. Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest*. 2009;135(2):330-6.

¹⁹ Rosen CL, Auckley D, Benca R, et al. A multisite randomized trial of portable sleep studies and positive airway pressure autotitration versus laboratory-based polysomnography for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea: the HomePAP study. *Sleep*. 2012; 35:757–67.

²⁰ Kuna ST, Gurubhagavatula I, Maislin G, et al. Noninferiority of functional outcome in ambulatory management of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183:1238–44.

²¹ Masa JF, Corral J, Pereira R, et al. Therapeutic decision-making for sleep apnea and hypopnea syndrome using home respiratory polygraphy: a large multicentric study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184:964–71.

²² Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5.

²³ Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999;131:485-91.

²⁴ Farney RJ, Walker BS, Farney RM, Snow GL, Walker JM. The STOP-Bang equivalent model and prediction of severity of obstructive sleep apnea: relation to

polysomnographic measurements of the apnea/hypopnea index. *J Clin Sleep Med.* 2011;7(5):459-65B.

²⁵ Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28(2):193-213.

²⁶ 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. *Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine.* 2017;13(3):479-504.

²⁷ Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, Hudgel D, Sateia M, Schwab R, Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2007;(7):737-747.

²⁸ Corral-Peñafiel J, Pepin JL, Barbe F. Ambulatory monitoring in the diagnosis and management of obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir Rev.* 2013;22(129):312-24.

²⁹ Home Sleep Apnea Testing Reference Manual, The American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL 2015.

³⁰ 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 2.4, www.aasmnet.org, American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL 2017.

-
- ³¹ Ng SS, Chan TO, To KW, Ngai J, Tung A, Ko FW, Hui DS. Validation of Embletta portable diagnostic system for identifying patients with suspected obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS). *Respirology*. 2010;15(2):336-42.
- ³² Ficker JH, Wiest GH, Wilpert J, Fuchs FS, Hahn EG. Evaluation of a portable recording device (Somnocheck) for use in patients with suspected obstructive sleep apnoea. *Respiration*. 2001;68(3):307-12.
- ³³ Zeidler MR, Santiago V, Dzierzewski JM, et al. Predictors of Obstructive Sleep Apnea on Polysomnography after a Technically Inadequate or Normal Home Sleep Test. *J Clin Sleep Med* 2015; 11:1313.
- ³⁴ Lux L, Boehlecke B, Lohr KN. Effectiveness of Portable Monitoring Devices for Diagnosing Obstructive Sleep Apnea: Update of a Systematic Review [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US) 2004; Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK299250/>
- ³⁵ Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010;11(5):441-6.
- ³⁶ 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):1230-5.
- ³⁷ Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *Am J Epidemiol* 2013;167(9):1006–14.
- ³⁸ Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 Pt 1):608-13.

-
- ³⁹ 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):685-9.
- ⁴⁰ Phillipson EA. Sleep apnea—a major public health problem. *N Engl J Med.* 1993;328(17):1271-3.
- ⁴¹ 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):1378–84.
- ⁴² White LH, Bradley TD, Logan AG. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea in hypertensive patients: role of fluid retention and nocturnal rostral fluid shift. *J Hum Hypertens* 2015;29(6):342-350.
- ⁴³ Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, Diener-West M, Sanders MH, Wolf PA, Geraghty EM, Ali T, Lebowitz M, Punjabi NM. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(2):269-77.
- ⁴⁴ Ifergane G, Ovanyan A, Toledano R, Goldbart A, Abu-Salame I, Tal A, Stavsky M, Novack V. Obstructive Sleep Apnea in Acute Stroke: A Role for Systemic Inflammation. *Stroke.* 2016;47(5):1207-12.
- ⁴⁵ Floras JS. Sleep apnea and cardiovascular risk. *J Cardiol.* 2014;63(1):3-8.
- ⁴⁶ Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Obstructive Sleep Apnea and Risk of Motor Vehicle Crash: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Sleep Med* 2009;5(6):573-581.
- ⁴⁷ Bradley, TD, Floras, JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009; 3;373(9657):82-93.

-
- ⁴⁸ Tsapanou A, Gu Y, O'Shea D, Manly J, Schupf N, Scarmeas N, Stern Y. Self-Reported Sleep Disordered Breathing as Risk Factor for Mortality in the Elderly. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(6):1524-31
- ⁴⁹ Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Fell R, Stepnowsky C, Estline E, Khazeni N, Chinn A. Morbidity, mortality and Sleep-disordered breathing in community dwelling elderly. *Sleep.* 1996; 19 (4): 277-82.
- ⁵⁰ Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, Abreu Silva EO, Bertoluci C, Dutra I, Branchi T, Moreira LB, Oliveira ACT, Fuchs SC, Fuchs FD: Obstructive Sleep apnea and Resistant Hypertension. A case-control study. *Chest* 2007; 132: 1858-1862.
- ⁵¹ Gus M, Gonçalves SC, Martinez D, Moreira LB, Fuchs SC, Fuchs FD: 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; 21 832-835.
- ⁵² Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(5):565-71.
- ⁵³ Marin JM, Agustí A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, Barbé F, Vicente E, Wei Y, Nieto FJ, Jelic S. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA.* 2012;307(20):2169-76.
- ⁵⁴ Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med.* 2005;353(19):2034-41.
- ⁵⁵ Wang X, Ouyang Y, Wang Z, Zhao G, Liu L, Bi Y. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol.* 2013;169(3):207-14.
- ⁵⁶ Ge X, Han F, Huang Y, Zhang Y, Yang T, Bai C, Guo X. Is obstructive sleep apnea associated with cardiovascular and all-cause mortality? *PLoS One.* 2013;8(7):e69432.

-
- ⁵⁷ Wang X, Bi Y, Zhang Q, Pan F. Obstructive sleep apnoea and the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Respirology*. 2013;18(1):140-6.
- ⁵⁸ Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk: meta-analysis of prospective cohort studies. *Atherosclerosis*. 2013;229(2):489-95.
- ⁵⁹ Palamaner G, Kumar AA, Cheskin LJ, Pancholy SB. Association between sleep-disordered breathing, obstructive sleep apnea, and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2015;16(10):1289-94.
- ⁶⁰ Xu S, Wan Y, Xu M, Ming J, Xing Y, An F, Ji Q. The association between obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2015; 21;15:105.
- ⁶¹ Qian Y, Xu H, Wang Y, Yi H, Guan J, Yin S. Obstructive sleep apnea predicts risk of metabolic syndrome independently of obesity: a meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2016;12(5):1077-1087.
- ⁶² Pan L, Xie X, Liu D, Ren D, Guo Y. Obstructive sleep apnoea and risks of all-cause mortality: preliminary evidence from prospective cohort studies. *Sleep Breath*. 2016;20(1):345-53.
- ⁶³ Fu Y, Xia Y, Yi H, Xu H, Guan J, Yin S. Meta-analysis of all-cause and cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment. *Sleep Breath*. 2017;21(1):181-189.
- ⁶⁴ Xie C, Zhu R, Tian Y, Wang K. Association of obstructive sleep apnoea with the risk of vascular outcomes and all-cause mortality: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(12):e013983. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013983.
- ⁶⁵ Wu Z, Chen F, Yu F, Wang Y, Guo Z. A meta-analysis of obstructive sleep apnea in patients with cerebrovascular disease. *Sleep Breath*. 2018;22(3):729-742.

⁶⁶ Youssef I, Kamran H, Yacoub M, Patel N, Goulbourne C, Kumar S, Kane J, Hoffner H, Salifu M, McFarlane SI. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *J Sleep Disord Ther.* 2018;7(1).doi:10.4172/2167-0277.1000282.

⁶⁷ Hou H, Zhao Y, Yu W, Dong H, Xue X, Ding J, Xing W, Wang W. Association of obstructive sleep apnea with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2018;8(1):010405. doi: 10.7189/jogh.08.010405.

⁶⁸ Kent BD, Grote L, Ryan S, Pépin JL, Bonsignore MR, Tkacova R, Saaresranta T, Verbraecken J, Lévy P, Hedner J, McNicholas WT. Diabetes mellitus prevalence and control in sleep-disordered breathing: the European Sleep Apnea Cohort (ESADA) study. *Chest.* 2014;146(4):982-990.

⁶⁹ Lin YS, Liu PH, Chu PH. Obstructive Sleep Apnea Independently Increases the Incidence of Heart Failure and Major Adverse Cardiac Events: A Retrospective Population-Based Follow-Up Study. *Acta Cardiol Sin.* 2017;33(6):656-663.

⁷⁰ Platek AE, Szymanski FM, Filipiak KJ, Dudzik-Plocica A, Krzowski B, Karpinski G. Stratification of cardiovascular risk in patients with atrial fibrillation and obstructive sleep apnea-validity of the 2MACE score. *Sleep Breath.* 2017;21(3):601-606.

⁷¹ Cai A, Zhang J, Wang R, Chen J, Huang B, Zhou Y, Wang L. Joint effects of obstructive sleep apnea and resistant hypertension on chronic heart failure: A cross-sectional study. *Int J Cardiol.* 2018;257:125-130.

⁷² Jia S, Zhou YJ, Yu Y, Wu SJ, Sun Y, Wang ZJ, Liu XL, King BE, Zhao YX, Shi DM, Liu YY, Zhou ZM. Obstructive sleep apnea is associated with severity and long-term prognosis of acute coronary syndrome. *J Geriatr Cardiol.* 2018;15(2):146-152.

⁷³ Young JW, McDonald JP. An investigation into the relationship between the severity of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and the vertical position of the hyoid bone. *Surgeon*. 2004;2(3):145-51.

⁷⁴ Lieberman DE, McCarthy RC. The ontogeny of cranial base angulation in humans and chimpanzees and its implications for reconstructing pharyngeal dimensions. *J Hum Evol*. 1999;36(5):487-517.

⁷⁵ Lieberman DE, McCarthy RC, Hiiemae KM, Palmer JB. Ontogeny of postnatal hyoid and larynx descent in humans. *Arch Oral Biol*. 2001;46(2):117-28.

⁷⁶ Davidson TM. The Great Leap Forward: the anatomic basis for the acquisition of speech and obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2003;4(3):185-94.

⁷⁷ Horner RL, Shea SA, McIvor J, Guz A. Pharyngeal size and shape during wakefulness and sleep in patients with obstructive sleep apnoea. *Q J Med*. 1989;72(268):719-35.

⁷⁸ Morrell MJ, Arabi Y, Zahn B, Badr MS. Progressive retropalatal narrowing preceding obstructive apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(6):1974-81.

⁷⁹ Schwab RJ, Gupta KB, Gefer WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(5 Pt 1):1673-89.

⁸⁰ Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, Maislin G, Pack AI. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(5):522-30.

⁸¹ Hudgel DW. Variable site of airway narrowing among obstructive sleep apnea patients. *J Appl Physiol*. 1986;61(4):1403-9.

-
- ⁸² Morrison DL, Launois SH, Isono S, Feroah TR, Whitelaw WA, Remmers JE. Pharyngeal narrowing and closing pressures in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148(3):606-11.
- ⁸³ Nguyen ATD, Yim S, Malhotra. Pathogenesis in Obstructive Sleep Apnea, edited by Kushida CA. New York: Informa Healthcare USA, 2007.
- ⁸⁴ Bacon WH, Turlot JC, Krieger J, Stierle JL. Cephalometric evaluation of pharyngeal obstructive factors in patients with sleep apneas syndrome. *Angle Orthod.* 1990;60(2):115-22.
- ⁸⁵ Riley R, Guilleminault C, Herran J, Powell N. Cephalometric analyses and flow-volume loops in obstructive sleep apnea patients. *Sleep.* 1983;6(4):303-11.
- ⁸⁶ Rivlin J, Hoffstein V, Kalbfleisch J, McNicholas W, Zamel N, Bryan AC. Upper airway morphology in patients with idiopathic obstructive sleep apnea. *Am Ver Respir Dis.* 1984;129(3):355-60.
- ⁸⁷ Malhotra A, Huang Y, Fogel RB, Pillar G, Edwards JK, Kikinis R, Loring SH, White DP. The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(10):1388-95.
- ⁸⁸ Pae EK, Lowe AA, Fleetham JA. A role of pharyngeal length in obstructive sleep apnea patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1997;111(1):12-7.
- ⁸⁹ Ciscar MA, Juan G, Martínez V, Ramón M, Lloret T, Mínguez J, Armengot M, Marín J, Basterra J. Magnetic resonance imaging of the pharynx in OSA patients and healthy subjects. *Eur Respir J.* 2001;17(1):79-86.
- ⁹⁰ Huang Y, White DP, Malhotra A. The impact of anatomic manipulations on pharyngeal collapse: results from a computational model of the normal human upper airway. *Chest.* 2005;128(3):1324-30.

-
- ⁹¹ Brennick MJ, Pack AI, Ko K, Kim E, Pickup S, Maislin G, Schwab RJ. Altered upper airway and soft tissue structures in the New Zealand Obese mouse. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(2):158-69.
- ⁹² Shelton KE, Woodson H, Gay S, Suratt PM. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148(2):462-6.
- ⁹³ Sériès F, Côté C, Simoneau JA, Gélinas Y, St Pierre S, Leclerc J, Ferland R, Marc I. Physiologic, metabolic, and muscle fiber type characteristics of musculus uvulae in sleep apnea hypopnea syndrome and in snorers. *J Clin Invest.* 1995;95(1):20-5.
- ⁹⁴ Stauffer JL, Buick MK, Bixler EO, Sharkey FE, Abt AB, Manders EK, Kales A, Cadieux RJ, Barry JD, Zwillich CW. Morphology of the uvula in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140(3):724-8.
- ⁹⁵ Bradley TD, Brown IG, Grossman RF, Zamel N, Martinez D, Phillipson EA, Hoffstein V. Pharyngeal size in snorers, nonsnorers, and patients with obstructive sleep apnea. *N. Engl. J. Med* 1986;315(21):1327-1331.
- ⁹⁶ Burger CD, Stanson AW, Daniels BK, Sheedy PF 2nd, Shepard JW Jr. Fast-CT evaluation of the effect of lung volume on upper airway size and function in normal men. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146(2):335-9.
- ⁹⁷ Hoffstein V, Zamel N, Phillipson EA. Lung volume dependence of pharyngeal cross-sectional area in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130(2):175-8.
- ⁹⁸ Begle RL, Badr S, Skatrud JB, Dempsey JA. Effect of lung inflation on pulmonary resistance during NREM sleep. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141(4 Pt1):854-60.
- ⁹⁹ Sériès F, Cormier Y, Desmeules M. Influence of passive changes of lung volume on upper airways. *J Appl Physiol (1985).* 1990;68(5):2159-64.

-
- ¹⁰⁰ Squier SB, Patil SP, Schneider H, Kirkness JP, Smith PL, Schwartz AR. Effect of end-expiratory lung volume on upper airway collapsibility in sleeping men and women. *J Appl Physiol* (1985). 2010;109(4):977-85.
- ¹⁰¹ Tagaito Y, Isono S, Remmers JE, Tanaka A, Nishino T. Lung volume and collapsibility of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* (1985). 2007;103(4):1379-85.
- ¹⁰² Stanchina ML, Malhotra A, Fogel RB, Trinder J, Edwards JK, Schory K, White DP. The influence of lung volume on pharyngeal mechanics, collapsibility, and genioglossus muscle activation during sleep. *Sleep*. 2003;26(7):851-6.
- ¹⁰³ Dempsey JA, Veasey SC, Morgan B and O'Donnell C. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010; 90:47-112.
- ¹⁰⁴ Van de Graaff WB. Thoracic influence on upper airway patency. *J Appl Physiol*(1985)1988;65(5):2124-31.
- ¹⁰⁵ Findley LJ, Ries AL, Tisi GM, Wagner PD. Hypoxemia during apnea in normal subjects: mechanisms and impact of lung volume. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1983;55(6):1777-83.
- ¹⁰⁶ Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1978;44(6):931-8.
- ¹⁰⁷ Schwab RJ, Kuna ST, Remmers JE. Anatomy and physiology of upper airway obstruction. In: *Principles and Practice of Sleep Medicine*, edited by Kryger MH, Roth J, and Dement WC. Philadelphia, PA: Saunders, 2005.

-
- ¹⁰⁸ Hwang JC, St John WM, Bartlett D Jr. Respiratory-related hypoglossal nerve activity: influence of anesthetics. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1983;55(3):785-92.
- ¹⁰⁹ Kuna ST. Inhibition of inspiratory upper airway motoneuron activity by phasic volume feedback. *J Appl Physiol* (1985). 1986;60(4):1373-9.
- ¹¹⁰ Harms CA, Zeng YJ, Smith CA, Vidruk EH, Dempsey JA. Negative pressure-induced deformation of the upper airway causes central apnea in awake and sleeping dogs. *J Appl Physiol* (1985).1996;80(5):1528-39.
- ¹¹¹ Mathew OP. Upper airway negative-pressure effects on respiratory activity of upper airway muscles. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1984;56(2):500-5.
- ¹¹² Smirne S, Iannaccone S, Ferini-Strambi L, Comola M, Colombo E, Nemni R. Muscle fibre type and habitual snoring. *Lancet.* 1991;337(8741):597-9.
- ¹¹³ Carrera M, Barbé F, Sauleda J, Tomás M, Gómez C, Agustí AG. Patients with obstructive sleep apnea exhibit genioglossus dysfunction that is normalized after treatment with continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med.*1999;159(6):1960-6.
- ¹¹⁴ Sériès F, Simoneau JA, St Pierre S, Marc I. Genioglossus and musculus uvulae muscle characteristics in sleep apnea hypopnea syndrome and in snorers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:1870–1874.
- ¹¹⁵ Kuna S, Brennick MJ. Effects of pharyngeal muscle activation on airway pressure-area relationships. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:972–977.
- ¹¹⁶ Sériès F, Côté C, St Pierre S. Dysfunctional mechanical coupling of upper airway tissues in sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1551–1555.

¹¹⁷ Suratt PM, McTier RF, Wilhoit SC. Upper airway muscle activation is augmented in patients with obstructive sleep apnea compared with that in normal subjects. *Am Rev Respir Dis.* 1988;137(4):889-94.

¹¹⁸ Horner RL, Innes JA, Holden HB, Guz A. Afferent pathway(s) for pharyngeal dilator reflex to negative pressure in man: a study using upper airway anaesthesia. *J Physiol.* 1991;436:31-44.

¹¹⁹ Mezzanotte WS, Tengel DJ, White DP. Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls. *J Clin Invest.* 1992;89:1571–1579.

¹²⁰ Mezzanotte WS, Tengel DJ, White DP. Influence of sleep onset on upper airway muscle activity in apnea patients versus normal controls. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:1880–1887.

¹²¹ Onal E, Lopata M, O'Connor TD. Diaphragmatic and genioglossal electromyogram responses to isocapnic hypoxia in humans. *Am Rev Respir Dis.* 1981;124(3):215-7.

¹²² Weiner D, Mitra J, Salamone J, Cherniack NS. Effect of chemical stimuli on nerves supplying upper airway muscles. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1982;52(3):530-6.

¹²³ Badr MS, Toiber F, Skatrud JB, Dempsey J. Pharyngeal narrowing/occlusion during central sleep apnea. *J Appl Physiol (1985).* 1995;78(5):1806-15.

¹²⁴ Morrell MJ, Arabi Y, Zahn B, Badr MS. Progressive retropalatal narrowing preceding obstructive apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(6):1974-81.

¹²⁵ Sanders MH, Moore SE. Inspiratory and expiratory partitioning of airway resistance during sleep in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1983;127(5):554-8

¹²⁶ Kirkness JP, Madronio M, Stavrinou R, Wheatley JR, Amis TC. Relationship between surface tension of upper airway lining liquid and upper airway collapsibility

during sleep in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *J Appl Physiol* (1985).2003;95(5):1761-6.

¹²⁷ Kirkness JP, Madronio M, Stavrinou R, Wheatley JR, Amis TC. Surface tension of upper airway mucosal lining liquid in obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep*.2005;28(4):457-63.

¹²⁸ Schwartz AR, Schneider H, Smith PL. Upper airway surface tension: is it a significant cause of airflow obstruction during sleep? *J Appl Physiol* (1985).2003;95(5):1759-60.

¹²⁹ Jokic R, Klimaszewski A, Mink J, Fitzpatrick MF. Surface tension forces in sleep apnea: the role of a soft tissue lubricant: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(5 Pt 1):1522-5.

¹³⁰ Morrell MJ, Arabi Y, Zahn BR, Meyer KC, Skatrud JB, Badr MS. Effect of surfactant on pharyngeal mechanics in sleeping humans: implications for sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2002;20(2):451-7.

¹³¹ Kasai T, Floras JS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease: a bidirectional relationship. *Circulation*. 2012;126(12):1495-510.

¹³² Waterfield RL. The effect of posture on the volume of the leg. *J Physiol*. 1931;6;72(1):121-31.

¹³³ Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, Yau B, Su MC, Lam J, Bradley TD. Relationship between overnight rostral fluid shift and Obstructive Sleep Apnea in nonobese men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(3):241-6.

¹³⁴ Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su MC, Smith S, Newton GE, Mak S, Bradley TD. 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):1598-605.

¹³⁵ Kasai T, Motwani SS, Yumino D, Mak S, Newton GE, Bradley TD. Differing relationship of nocturnal fluid shifts to sleep apnea in men and women with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2012;5(4):467-74.

¹³⁶ Tang SC, Lam B, Ku PP, Leung WS, Chu CM, Ho YW, Ip MS, Lai KN. Alleviation of sleep apnea in patients with chronic renal failure by nocturnal cycler-assisted peritoneal dialysis compared with conventional continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(9):2607-16.

¹³⁷ Tang SC, Lam B, Lai AS, Pang CB, Tso WK, Khong PL, Ip MS, Lai KN. Improvement in sleep apnea during nocturnal peritoneal dialysis is associated with reduced airway congestion and better uremic clearance. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(2):410-8.

¹³⁸ Kasai T, Bradley TD, Friedman O, Logan AG. Effect of intensified diuretic therapy on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnoea in patients with uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 2014;32:673-80.

¹³⁹ An Y, Li Y, Liu Z, Wang J, Li T, Xiong H, Yin H, Zhang X, Xian J, Huang Y. Effects of fluid shift on upper airway patency and neck circumference in normal-weight subjects. *Sleep Med.* 2015;16(11):1419-26.

¹⁴⁰ Chiu KL, Ryan CM, Shiota S, Ruttanaumpawan P, Arzt M, Haight JS, Chan CT, Floras JS, Bradley TD. Fluid shift by lower body positive pressure increases pharyngeal resistance in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(12):1378-83.

¹⁴¹ Shiota S, Ryan CM, Chiu K, Ruttanaumpawan P, Haight J, Arzt M, Floras JS, Chan C, Bradley TD. Alterations in upper airway cross-sectional area in response to lower body positive pressure in healthy subjects. *Thorax* 2007;62(10):868-872.

¹⁴² Su M, Chiu K, Ruttanaumpawan P, Shiota S, Yumino D, Redolfi S, Haight JS, Yau B, Lam J, Bradley TD. Difference in upper airway collapsibility during wakefulness

between men and women in response to lower-body positive pressure. *Clin. Sci* 2009;116(9):713-720.

¹⁴³ Su MC, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Shiota S, Yumino D, Redolfi S, Haight JS, Bradley TD. Lower body positive pressure increases upper airway collapsibility in healthy subjects. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008;31;161(3):306-12.

¹⁴⁴ Redolfi S, Arnulf I, Pottier M, Bradley TD, Similowski T. Effects of venous compression of the legs on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol*. 2011;175(3):390-3.

¹⁴⁵ White LH, Lyons OD, Yadollahi A, Ryan CM, Bradley TD. Effect of below-the-knee compression stockings on severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2015;16(2):258-64.

¹⁴⁶ Yadollahi A, Gabriel JM, White LH, Taranto Montemurro L, Kasai T, Bradley TD. A randomized, double crossover study to investigate the influence of saline infusion on sleep apnea severity in men. *Sleep*. 2014;37:1699-705.

¹⁴⁷ Redolfi S, Arnulf I, Pottier M, Lajou J, Koskas I, Bradley TD, Similowski T. Attenuation of obstructive sleep apnea by compression stockings in subjects with venous insufficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:1062-6.

¹⁴⁸ Fischer MK, Martinez D, Cassol CM, Rahmeier L, Vieira LR. Immediate and overnight recumbence-dependent changes of neck circumference: Relationship with apnea obstructiva do sono severity in obese and nonobese subjects. *Sleep Med*. 2012;13(6):650-5.

¹⁴⁹ Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2014;383(9918):736-47.

-
- ¹⁵⁰ Sanders MH, Montserrat JM, Farré R, Givelber RJ. Positive pressure therapy: a perspective on evidence-based outcomes and methods of application. *Proc Am Thorac Soc.* 2008. 5(2):161-72.
- ¹⁵¹ Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet.* 1981. 1(8225):862-5.
- ¹⁵² Haniffa M, Lasserson TJ, Smith I. Interventions to improve compliance with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004. (4):CD003531. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD003531.
- ¹⁵³ Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Ejarque-Martínez L, Soriano Y, Román-Sánchez P, Illa FB, Canal JM, Durán-Cantolla J. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009. 180(1):36-41.
- ¹⁵⁴ Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Tomlinson G, Bradley TD. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007. 49(15):1625-31.
- ¹⁵⁵ Aloia MS. Understanding the problem of poor CPAP adherence. *Sleep Med Rev.* 2011. 15(6):341-2.
- ¹⁵⁶ Chai-Coetzer CL, Luo YM, Antic NA, Zhang XL, Chen BY, He QY, Heeley E, Huang SG, Anderson C, Zhong NS, McEvoy RD. 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):1929-37.
- ¹⁵⁷ Campos-Rodriguez F, Peña-Griñan N, Reyes-Nuñez N, De la Cruz-Moron I, Perez-Ronchel J, De la Vega-Gallardo F, Fernandez-Palacin A. Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest.* 2005. 128(2):624-33.

-
- ¹⁵⁸ 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):351-63.
- ¹⁵⁹ Jacobsen AR, Eriksen F, Hansen RW, Erlandsen M, Thorup L, Damgård MB, Kirkegaard MG, Hansen KW. Determinants for adherence to continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189614.
- ¹⁶⁰ Yang MC, Huang YC, Lan CC, Wu YK, Huang KF. 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):1810-8.
- ¹⁶¹ Tarasiuk A, Reznor G, Greenberg-Dotan S, Reuveni H. Financial incentive increases CPAP acceptance in patients from low socioeconomic background. *PLoS One*. 2012;7(3):e33178.
- ¹⁶² 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):1046-53.
- ¹⁶³ Jennum P, Tønnesen P, Ibsen R, Kjellberg J. Obstructive sleep apnea: effect of comorbidities and positive airway pressure on all-cause mortality. *Sleep Med*. 2017;36:62-66.
- ¹⁶⁴ American Sleep Disorders Association Report: Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive Sleep apnea with oral appliances. *Sleep* 1995; 18 (6) 511-513.
- ¹⁶⁵ Hoffstein V. Review of oral appliance for treatment of Sleep - disordered breathing *Sleep breathe*. 2007; 11(1): 1-22.
- ¹⁶⁶ Schmidt-Novara W, Lowe A, Wiegand L, Cartwright R, Perez-Guerra F, Menn S. Oral appliances for the treatment of snoring obstructive Sleep apnea: A review. *Sleep* 1995; 18 (6): 501-510.

-
- ¹⁶⁷ Rose EC, Bartlen GM, Staats R, Jonas IE. Therapeutic efficacy of an oral appliance in the treatment of obstructive Sleep apnea: a 2-year follow-up. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2002; 121 (3): 273-279.
- ¹⁶⁸ Bernhold M, Bondemark LA. A magnetic appliance for treatment of snoring patients with and without obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofacial Orthop, St Louis,* 1998;113:144-155.
- ¹⁶⁹ Hoekema A, Hovinga B, Stegenga B, De Bont LGM. Craniofacial morphology and obstructive sleep apnoea: a cephalometric analysis. *J Oral Rehabil, Oxford* 2003; 30:690-696.
- ¹⁷⁰ Warunek SP. Oral appliance therapy in sleep apnea syndromes: a review. *Semin Orthod, Philadelphia,* 2004;10(1):73-89.
- ¹⁷¹ Robin P. Glossoptosis due to atresia and hypotrophy of the mandible. *Am J Dis Child.*1934; 48:541–547.
- ¹⁷² Cartwright RD, Samelson CF The effects of a nonsurgical treatment for obstructive sleep apnea. The tongue-retaining device. *JAMA* 1982;248:705–709.
- ¹⁷³ Hoekema A, Stegenga B, De Bont LG. Efficacy and co-morbidity of oral appliances in the treatment of obstructive Sleep apnea-hypopnea: a systematic review. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004; 15 (3): 137-55.
- ¹⁷⁴ Lim J, Lasserson TJ, Fleetham J, Wright J. Oral appliances for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 25;(1):CD004435.
- ¹⁷⁵ Phillips CL, Grunstein RR, Darendeliler MA, Mihailidou AS, Srinivasan VK, Yee BJ, Marks GB, Cistulli PA. 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):879-87.
- ¹⁷⁶ Doff MH, Hoekema A, Wijkstra PJ, van der Hoeven JH, Huddleston Slater JJ, de Bont LG, Stegenga B. Oral appliance versus continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea syndrome: a 2-year follow-up. *Sleep.* 2013;36(9):1289-96.

¹⁷⁷ Aurora RN, Casey KR, Kristo D, Auerbach S, Bista SR, Chowdhuri S, Karippot A et al. American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults. *Sleep*. 2010;33(10):1408-13.

¹⁷⁸ Dorrity J, Wirtz N, Froymovich O, Hamlar D. Genioglossal advancement, hyoid suspension, tongue base radiofrequency, and endoscopic partial midline glossectomy for obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Clin North Am*. 2016; 49: 1399–1414.

¹⁷⁹ Qaseem A, Holty JE, Owens DK, Dallas P, Starkey M, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of obstructive sleep apnea in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2013;159(7):471-83.

¹⁸⁰ Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE, Jones K, Grima M, Lambert G, Brown W, Bailey M, Naughton MT. Surgical vs conventional therapy for weight loss treatment of obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;308(11):1142-9.

¹⁸¹ Omobomi O, Quan SF. Positional therapy in the management of positional obstructive sleep apnea-a review of the current literature. *Sleep Breath*. 2018;22(2):297-304.

¹⁸² Jokic R, Klimaszewski A, Crossley M, Sridhar G, Fitzpatrick MF. Positional treatment vs continuous positive airway pressure in patients with positional obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 1999;115(3):771-81.

¹⁸³ Cartwright R, Ristanovic R, Diaz F, Caldarelli D, Alder G. A comparative study of treatments for positional sleep apnea. *Sleep*. 1991;14(6):546-52.

¹⁸⁴ de Vries GE, Hoekema A, Doff MH, Kerstjens HA, Meijer PM, van der Hoeven JH, Wijkstra PJ. Usage of positional therapy in adults with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(2):131-7.

-
- ¹⁸⁵ Jackson M, Collins A, Berlowitz D, Howard M, O'Donoghue F, Barnes M. Efficacy of sleep position modification to treat positional obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2015;16(4):545-52.
- ¹⁸⁶ Eijsvogel MM, Ubbink R, Dekker J, Oppersma E, de Jongh FH, van der Palen J, Brusse-Keizer MG. Sleep position trainer versus tennis ball technique in positional obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Sleep Med.* 2015;11(2):139-47.
- ¹⁸⁷ Ha SC, Hirai HW, Tsoi KK. Comparison of positional therapy versus continuous positive airway pressure in patients with positional obstructive sleep apnea: a meta-analysis of randomized trials. *Sleep Med Rev.* 2014;18(1):19-24.
- ¹⁸⁸ Levendowski DJ, Seagraves S, Popovic D, Westbrook PR. Assessment of a neck-based treatment and monitoring device for positional obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2014;10(8):863-71.
- ¹⁸⁹ Zuberi NA, Rekab K, Nguyen HV. Sleep apnea avoidance pillow effects on obstructive sleep apnea syndrome and snoring. *Sleep Breath.* 2004;8(4):201-7.
- ¹⁹⁰ Endo M, Kondo T, Shimada R, Tsukahara K. Decision making for position-dependent obstructive sleep apnea syndrome on the basis of patient information and physical examinations of the upper airway, acquired on an outpatient basis. *Acta Otolaryngol.* 2018; 8:1-5.
- ¹⁹¹ Souza FJ, Genta PR, de Souza Filho AJ, Wellman A, Lorenzi-Filho G. The influence of head-of-bed elevation in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2017;21(4):815-820.
- ¹⁹² McEvoy RD, Sharp DJ, Thornton AT. The effects of posture on obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1986;133(4):662-6.

¹⁹³ Basoglu OK, Keskin B, Tasbakan MS, Gurgun C. Effect of Semirecumbent Sleep Position on Severity of Obstructive Sleep Apnea in Patients With Heart Failure. *J Card Fail.* 2015;21(10):842-7.

¹⁹⁴ Neill AM, Angus SM, Sajkov D, McEvoy RD. Effects of sleep posture on upper airway stability in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(1):199-204.

¹⁹⁵ Tagaito Y, Isono S, Tanaka A, Ishikawa T, Nishino T. Sitting posture decreases collapsibility of the passive pharynx in anesthetized paralyzed patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology.* 2010;113(4):812-8.

¹⁹⁶ Kobayashi M, Ayuse T, Hoshino Y, Kurata S, Moromugi S, Schneider H, Kirkness JP, Schwartz AR, Oi K. Effect of head elevation on passive upper airway collapsibility in normal subjects during propofol anesthesia. *Anesthesiology.* 2011;115(2):273-81.

¹⁹⁷ Martin SE, Marshall I, Douglas NJ. The effect of posture on airway caliber with the sleep-apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(2):721-4.

¹⁹⁸ Issa FG, Sullivan CE. Alcohol, snoring and sleep apnea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1982;45(4):353-9.

¹⁹⁹ Mitler MM, Dawson A, Henriksen SJ, Sobers M, Bloom FE. Bedtime ethanol increases resistance of upper airways and produces sleep apneas in asymptomatic snorers. *Alcohol Clin Exp Res.* 1988;12(6):801-5.

²⁰⁰ Guilleminault C, Crowe C, Quera-Salva MA, Miles L, Partinen M. Periodic leg movement, sleep fragmentation and central sleep apnoea in two cases: reduction with Clonazepam. *Eur Respir J.* 1988;1(8):762-5.

²⁰¹ Smith I, Lasserson TJ, Wright J. Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 19;(2):CD003002.

²⁰² Mason M, Welsh EJ, Smith I. Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 31;(5):CD003002.

²⁰³ Strohl KP. Disappointment and promise in the pharmacologic treatment of obstructive sleep apnea. *J Lab Clin Med.* 1989; 113(1):6-7.

²⁰⁴ Hudgel DW. Pharmacologic treatment of obstructive sleep apnea. *J Lab Clin Med.* 1995; 126(1):13-8.

²⁰⁵ Weaver TE, Calik MW, Farabi SS, Fink AM, Galang-Boquiren MT, Kapella MC, Prasad B, Carley DW. Innovative treatments for adults with obstructive sleep apnea. *Nat Sci Sleep.* 2014;6:137-47.

²⁰⁶ Anttila I, Anen U, Saaresranta T, Vahlberg T, Polo O. Short term medroxyprogesterone acetate in postmenopausal women with sleep-disordered breathing: a placebo-controlled, randomized, double-blind, parallel-group study. *Menopause.* 2014; 21(4):361-8.

²⁰⁷ Block AJ, Wynne JW, Boysen PG, Lindsey S, Martin C, Cantor B. Menopause, medroxyprogesterone and breathing during sleep. *Am J Med.* 1981; 70(3):506-10.

²⁰⁸ Edwards BA, Connolly JG, Campana LM, Sands SA, Trinder JA, White DP, Wellman A, Malhotra A. Acetazolamide attenuates the ventilatory response to arousal in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2013; 36(2):281-5.

²⁰⁹ Hein H, Behnke G, Jörres RA, Magnussen H. The therapeutic effect of theophylline in mild obstructive sleep Apnea/Hypopnea syndrome: results of repeated measurements with portable recording devices at home. *Eur J Med Res.* 2000;5(9):391-9.

²¹⁰ Orth MM, Grooten S, Duchna HW, de Zeeuw J, Walther JW, Bauer TT, Schultze Werninghaus G, Rasche K. Short-term effects of oral theophylline in addition to CPAP in mild to moderate OSAS. *Respir Med.* 2005;99(4):471-6.

²¹¹ Marshall NS, Yee BJ, Desai AV, Buchanan PR, Wong KK, Crompton R, Melehan KL, Zack N, Rao SG, Gendreau RM, Kranzler J, Grunstein RR. Two randomized

placebo-controlled trials to evaluate the efficacy and tolerability of mirtazapine for the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2008; 31(6):824-31.

²¹²Hanzel DA, Proia NG, Hudgel DW. Response of obstructive sleep apnea to fluoxetine and protriptyline. *Chest* 1991; 100:416-21.

²¹³ Sukys-Claudino L, Moraes W, Guilleminault C, Tufik S, Poyares D. Beneficial effect of donepezil on obstructive sleep apnea: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Sleep Med*. 2012; 13(3):290-6.

²¹⁴ Sanders MH. Article reviewed: Acute effects of paroxetine on genioglossus activity in obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2000; 1(2):157-158.

²¹⁵ Issa FG. Effect of clonidine in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145(2 Pt 1):435-9.

²¹⁶ Eckert DJ, Owens RL, Kehlmann GB, Wellman A, Rahangdale S, Yim-Yeh S, White DP, Malhotra A. Eszopiclone increases the respiratory arousal threshold and lowers the Apnoea/hypopnea index in obstructive sleep apnoea patients with a low arousal threshold. *Clin Sci (Lond)*. 2011; 120(12):505-14.

²¹⁷ Liu HT, Lin YC, Kuan YC, Huang YH, Hou WH, Liou TH, Chen HC. Intranasal corticosteroid therapy in the treatment of obstructive sleep apnea: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30(3):215-21.

²¹⁸ Brouillette RT, Manoukian JJ, Ducharme FM, Oudjhane K, Earle LG, Ladan S, Morielli A. Efficacy of fluticasone nasal spray for pediatric obstructive sleep apnea. *J Pediatr*. 2001; 138(6):838-44.

²¹⁹ Jokic R, Klimaszewski A, Mink J, Fitzpatrick MF. Surface tension forces in sleep apnea: the role of a soft tissue lubricant: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157(5 Pt 1):1522-5.

²²⁰ Shelgikar AV, Aronovich S, Stanley JJ. Multidisciplinary Alternatives to CPAP Program for CPAP-Intolerant Patients. *J Clin Sleep Med*. 2017; 13(3):505-510.

-
- ²²¹ Atkinson G, Davenne D. Relationships between sleep, physical activity and human health. *Physiol Behav.* 2007;90(2-3):229-35.
- ²²² Buman MP, King AC. Exercise as a treatment to enhance sleep. *Am J Lifestyle Med.* 2010;4(6):500-14.
- ²²³ Gary R, Lee SY. 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.
- ²²⁴ Yang PY, Ho KH, Chen HC, Chien MY. Exercise training improves sleep quality in middle-aged and older adults with sleep problems: a systematic review. *J Physiother.* 2012;58(3):157-63.
- ²²⁵ Buman M, King A. Exercise as a treatment to enhance sleep. *Am J Lifestyle Med.* 2010;4(6):500-514.
- ²²⁶ Gary R, Lee SY. 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.
- ²²⁷ Ucok K, Aycicek A, Sezer M, Genc A, Akkaya M, Caglar V, Fidan F, Unlu M. Aerobic and anaerobic exercise capacities in obstructive sleep apnea and associations with subcutaneous fat distributions. *Lung.* 2009;187(1):29-36.
- ²²⁸ Vanhecke TE, Franklin BA, Zalesin KC, Sangal RB, deJong AT, Agrawal V, McCullough PA. Cardiorespiratory fitness and obstructive sleep apnea syndrome in morbidly obese patients. *Chest.* 2008;134(3):539-45
- ²²⁹ Przybyłowski T, Bielicki P, Kumor M, Hildebrand K, Maskey-Warzechowska M, Korczyński P, Chazan R. Exercise capacity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Physiol Pharmacol.* 2007;58 Suppl 5(Pt 2):563-74.
- ²³⁰ Rizzi CF, Cintra F, Mello-Fujita L, Rios LF, Mendonca ET, Feres MC, Tufik S, Poyares D. Does obstructive sleep apnea impair the cardiopulmonary response to exercise? *Sleep.* 2013;36:547-53.

-
- ²³¹ Innocenti Bruni G, Gigliotti F, Scano G. Obstructive sleep apnea (apneia obstrutiva do sono) does not affect ventilatory and perceptual responses to exercise in morbidly obese subjects. *Respir Physiol Neurobiol.* 2012;183(3):193-200.
- ²³² Rizzi CF, Cintra F, Risso T, Pulz C, Tufik S, de Paola A, Poyares D. Exercise capacity and obstructive sleep apnea in lean subjects. *Chest.* 2010;137(1):109-14.
- ²³³ Wilkin LD, Haddock BL. Health-related variables and functional fitness among older adults. *Int J Aging Hum Dev.* 2010;70(2):107-18.
- ²³⁴ De Buyser SL, Petrovic M, Taes YE, Toye KR, Kaufman JM, Goemaere S. Physical function measurements predict mortality in ambulatory older men. *Eur J Clin Invest.* 2013;43(4):379-86.
- ²³⁵ Tinetti ME. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1986;34(2):119-26.
- ²³⁶ Moniz-Pereira V, Carnide F, Machado M, Andre H, Veloso AP. Falls in Portuguese older people: procedures and preliminary results of the study Biomechanics of Locomotion in the Elderly. *Acta Reumatol Port.* 2012;37(4):324-32.
- ²³⁷ Stone KL, Blackwell TL, Ancoli-Israel S, Cauley JA, Redline S, Marshall LM, Ensrud KE; Osteoporotic Fractures in Men Study Group. Sleep Disturbances and Risk of Falls in Older Community-Dwelling Men: The Outcomes of Sleep Disorders in Older Men (MrOS Sleep) Study. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(2):299-305.
- ²³⁸ Kuo HK, Yang CC, Yu YH, Tsai KT, Chen CY. 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):190-6.
- ²³⁹ 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):62-6.
- ²⁴⁰ Servantes DM, Pelcerman A, Salvetti XM, Salles AF, de Albuquerque PF, de Salles FC, Lopes C, de Mello MT, Almeida DR, Filho JA. 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.

²⁴¹ Kline CE, Ewing GB, Burch JB, Blair SN, Durstine JL, Davis JM, Youngstedt SD. Exercise training improves selected aspects of daytime functioning in adults with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2012;8(4):357-65.

²⁴² Iftikhar IH, Kline CE, Youngstedt SD. Effects of exercise training on sleep apnea: a meta-analysis. *Lung.* 2014;192(1):175-84.

²⁴³ Guimarães KC, Drager LF, Genta PR, Marcondes BF, Lorenzi-Filho G. Effects of oropharyngeal exercises on patients with moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:962-6.

²⁴⁴ Camacho M, Certal V, Abdullatif J, Zaghi S, Ruoff CM, Capasso R, Kushida CA. Myofunctional Therapy to Treat Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sleep.* 2015;38:669-75.

²⁴⁵ Silva BC, Santos RSS, Drager LF, Coelho FM, Elias RM. Impact of Compression Stockings vs. Continuous Positive Airway Pressure on Overnight Fluid Shift and Obstructive Sleep Apnea among Patients on Hemodialysis. *Front Med (Lausanne).* 2017;19;4:57.

²⁴⁶ Hochhegger B, Meirelles GS, Irion K, Zanetti G, Garcia E, Moreira J, Marchiori E. The chest and aging: radiological findings. *J Bras Pneumol.* 2012;38(5):656-65.

²⁴⁷ Estenne M, Yernault JC, De Troyer A. Rib cage and diaphragm-abdomen compliance in humans: effects of age and posture. *J Appl Physiol* (1985). 1985;59(6):1842-8.

²⁴⁸ Edge JR, Millard FJ, Reid L, Simon G. The radiographic appearances of the chest in persons of advanced age. *Br J Radiol.* 1964;37:769-74.

²⁴⁹ Musbahi O, Ali AM, Hassany H, Mobasheri R. Vertebral compression fractures. *Br J Hosp Med (Lond).* 2018;79(1):36-40.

-
- ²⁵⁰ Janssens JP. Aging of the respiratory system: impact on pulmonary function tests and adaptation to exertion. *Clin Chest Med.* 2005;26(3):469-84
- ²⁵¹ Visser M, Schaap LA. Consequences of sarcopenia. *Clin Geriatr Med.* 2011;27(3):387-99.
- ²⁵² Buchman AS, Boyle PA, Wilson RS, Gu L, Bienias JL, Bennett DA. Pulmonary function, muscle strength and mortality in old age. *Mech Ageing Dev.* 2008;129(11):625-31.
- ²⁵³ Polkey MI, Harris ML, Hughes PD, et al. The contractile properties of the elderly human diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155: 1560–64.
- ²⁵⁴ Enright PL, Kronmal RA, Manolio TA, Schenker MB, Hyatt RE. Respiratory muscle strength in the elderly. Correlates and reference values. Cardiovascular Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(2 Pt 1):430-8.
- ²⁵⁵ Bassey EJ, Harries UJ. Normal values for handgrip strength in 920 men and women aged over 65 years, and longitudinal changes over 4 years in 620 survivors. *Clin Sci (Lond).* 1993;84(3):331-7.
- ²⁵⁶ Carmeli E, Reznick AZ. The physiology and biochemistry of skeletal muscle atrophy as a function of age. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1994;206(2):103-13.
- ²⁵⁷ Carmeli E, Coleman R, Reznick AZ. The biochemistry of aging muscle. *Exp Gerontol.* 2002;37(4):477-89.
- ²⁵⁸ Booth FW, Weeden SH, Tseng BS. Effect of aging on human skeletal muscle and motor function. *Med Sci Sports Exerc.* 1994;26(5):556-60.
- ²⁵⁹ Summerhill EM, Angov N, Garber C, McCool FD. Respiratory muscle strength in the physically active elderly. *Lung.* 2007;185(6):315-20.

-
- ²⁶⁰ Illi SK, Held U, Frank I, Spengler CM. Effect of respiratory muscle training on exercise performance in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2012;42(8):707-24.
- ²⁶¹ Burger CD, Stanson AW, Sheedy PF 2nd, Daniels BK, Shepard JW Jr. Fast-computed tomography evaluation of age-related changes in upper airway structure and function in normal men. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(4 Pt 1):846-52.
- ²⁶² 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.
- ²⁶³ Browne HA, Adams L, Simonds AK, Morrell MJ. Impact of age on breathing and resistive pressure in people with and without sleep apnea. *J Appl Physiol* (1985).2001;90(3):1074-82.
- ²⁶⁴ White DP, Lombard RM, Cadieux RJ, Zwillich CW. Pharyngeal resistance in normal humans: influence of gender, age, and obesity. *J Appl Physiol* (1985). 1985;58(2):365-71.
- ²⁶⁵ Worsnop C, Kay A, Kim Y, Trinder J, Pierce R. Effect of age on sleep onset-related changes in respiratory pump and upper airway muscle function. *J Appl Physiol* (1985). 2000;88(5):1831-9.
- ²⁶⁶ Wilkinson V, Malhotra A, Nicholas CL, Worsnop C, Jordan AS, Butler JE, Saboisky JP, Gandevia SC, White DP, Trinder J. Discharge patterns of human genioglossus motor units during sleep onset. *Sleep.*2008;31(4):525-33.
- ²⁶⁷ Ayappa I, Rapoport DM. The upper airway in sleep: physiology of the pharynx. *Sleep Med Rev.* 2003;7(1):9-33.
- ²⁶⁸ van Lunteren E, Van de Graaff WB, Parker DM, Mitra J, Haxhiu MA, Strohl KP, Cherniack NS. Nasal and laryngeal reflex responses to negative upper airway pressure. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1984;56(3):746-52.

-
- ²⁶⁹ Horner RL, Innes JA, Murphy K, Guz A. Evidence for reflex upper airway dilator muscle activation by sudden negative airway pressure in man. *J Physiol.* 1991;436:15-29.
- ²⁷⁰ Saboisky JP, Butler JE, Fogel RB, Taylor JL, Trinder JA, White DP, Gandevia SC. Tonic and phasic respiratory drives to human genioglossus motoneurons during breathing. *J Neurophysiol.* 2006;95(4):2213-21
- ²⁷¹ Mortimore IL, Mathur R, Douglas NJ. Effect of posture, route of respiration, and negative pressure on palatal muscle activity in humans. *J Appl Physiol*(1985).1995;79(2):448-54
- ²⁷² Tangel DJ, Mezzanotte WS, White DP. Respiratory-related control of palatoglossus and levator palatini muscle activity. *J Appl Physiol* (1985). 1995;78(2):680-8.
- ²⁷³ Mortimore IL, Douglas NJ. Palatal muscle EMG response to negative pressure in awake sleep apneic and control subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(3 Pt 1):867-73.
- ²⁷⁴ Dall'Ago P, Chiappa GR, Guths H, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 757 – 763
- ²⁷⁵ Enright S, Chatham K, Ionescu AA, Unnithan VB, Shale DJ. Inspiratory muscle training improves lung function and exercise capacity in adults with cystic fibrosis. *Chest* 2004; 126: 405 – 411
- ²⁷⁶ Fregonezi GA, Resqueti VR, Guell R, Pradas J, Casan P. Effects of 8-week, interval-based inspiratory muscle training and breathing retraining in patients with generalized myasthenia gravis. *Chest* 2005; 128: 1524 –1530
- ²⁷⁷ Geddes EL, Reid WD, Crowe J, O'Brien K, Brooks D. Inspiratory muscle training in adults with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respir Med* 2005; 99: 1440 – 1458

-
- ²⁷⁸ Inzelberg R, Peleg N, Nisipeanu P, Magadle R, Carasso RL, Weiner P. In-spiratory muscle training and the perception of dyspnea in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 2005; 32: 213 – 217
- ²⁷⁹ Lotters F, van Tol B, Kwakkel G, Gosselink R. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2002; 20: 570 – 576
- ²⁸⁰ Basakci Calik B, Gur Kabul E, Taskin H, Telli Atalay O, Bas Aslan U, Tasci M, Bıçakcı F, Yıldız AI. The efficiency of inspiratory muscle training in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2018;38(9):1713-1720.
- ²⁸¹ Rietberg MB, Veerbeek JM, Gosselink R, Kwakkel G, van Wegen EE. Respiratory muscle training for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 21;12:CD009424.
- ²⁸² Gomes Neto M, Ferrari F, Helal L, Lopes AA, Carvalho VO, Stein R. The impact of high-intensity inspiratory muscle training on exercise capacity and inspiratory muscle strength in heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil.* 2018. doi: 10.1177/0269215518784345.
- ²⁸³ Soumyashree S, Kaur J. Effect of inspiratory muscle training (IMT) on aerobic capacity, respiratory muscle strength and rate of perceived exertion in paraplegics. *J Spinal Cord Med.* 2018;18:1-7.
- ²⁸⁴ El-Deen HAB, Alanazi FS, Ahmed KT. Effects of inspiratory muscle training on pulmonary functions and muscle strength in sedentary hemodialysis patients. *J Phys Ther Sci.* 2018;30(3):424-427.
- ²⁸⁵ Jung NJ, Na SS, Kim SK, Hwangbo G. The effect of the inspiratory muscle training on functional ability in stroke patients. *J Phys Ther Sci.* 2017;29(11):1954-1956.

²⁸⁶ Berlowitz DJ, Tamplin J. Respiratory muscle training for cervical spinal cord injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(7):CD008507.

²⁸⁷ Gosselink R, De Vos J, Van Den Heuvel SP, Segers J, Decramer M, Kwakkel G. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: What is the evidence? *Eur Respir J.* 2011;37:416–425.

²⁸⁸ Plentz RD, Sbruzzi G, Ribeiro RA, Ferreira JB, Dal Lago P. Inspiratory muscle training in patients with heart failure: meta-analysis of randomized trials. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(2):762-71.

²⁸⁹ Smart NA, Giallauria F, Dieberg G. Efficacy of inspiratory muscle training in chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013; 167:1502–1507.

²⁹⁰ Montemezzo D, Fregonezi GA, Pereira DA, Britto RR, Reid WD. Influence of inspiratory muscle weakness on inspiratory muscle training responses in chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(7):1398-407.

²⁹¹ Ferreira JB, Plentz RD, Stein C, Casali KR, Arena R, Lago PD. Inspiratory muscle training reduces blood pressure and sympathetic activity in hypertensive patients: a randomized controlled trial. *Int J Cardiol.* 2013;166(1):61-7.

²⁹² de Abreu RM, Rehder-Santos P, Minatel V, Dos Santos GL, Catai AM. Effects of inspiratory muscle training on cardiovascular autonomic control: A systematic review. *Auton Neurosci.* 2017;208:29-35.

²⁹³ Sadek Z, Salami A, Joumaa WH, Awada C, Ahmaidi S, Ramadan W. Best mode of inspiratory muscle training in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2018. doi:10.1177/2047487318792315.

²⁹⁴ Aznar-Lain S, Webster AL, Canete S et al. Effects of inspiratory muscle training on exercise capacity and spontaneous physical activity in elderly subjects: a randomized controlled pilot trial. *Int J Sports Med.* 2007;28(12):1025-9.

²⁹⁵ Cebrià i Iranzo Md, Arnall DA, Igual Camacho C, Tomás JM. Effects of inspiratory muscle training and yoga breathing exercises on respiratory muscle function in institutionalized frail older adults: a randomized controlled trial. *J Geriatr Phys Ther.* 2014;37(2):65-75.

²⁹⁶ Gomieiro LT, Nascimento A, Tanno LK, Agondi R, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Respiratory exercise program for elderly individuals with asthma. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(7):1163-9

²⁹⁷ Huang CH, Yang GG, Wu YT, Lee CW. Comparison of inspiratory muscle strength training effects between older subjects with and without chronic obstructive pulmonary disease. *J Formos Med Assoc.* 2011;110(8):518-26.

²⁹⁸ Watsford M, Murphy A. The effects of respiratory-muscle training on exercise in older women. *J Aging Phys Act.* 2008;16(3):245-60.

²⁹⁹ Souza H, Rocha T, Pessoa M, Rattes C, Brandão D, Fregonezi G, Campos S, Aliverti A, Dornelas A. Effects of inspiratory muscle training in elderly women on respiratory muscle strength, diaphragm thickness and mobility. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(12):1545-53.

³⁰⁰ Rodrigues GD, Gurgel JL, Gonçalves TR, da Silva Soares PP. Inspiratory muscle training improves physical performance and cardiac autonomic modulation in older women. *Eur J Appl Physiol.* 2018;118(6):1143-1152.

³⁰¹ Reyhler G, Delacroix S, Dresse D, Pieters T, Liistro G. Randomized Controlled Trial of the Effect of Inspiratory Muscle Training and Incentive Spirometry on Respiratory Muscle Strength, Chest Wall Expansion, and Lung Function in Elderly Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2016 ;64(5):1128-30.

-
- ³⁰² Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome--an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev.* 2003;7(1):35-51.
- ³⁰³ Wilcox PG, Paré PD, Road JD, Fleetham JA. Respiratory muscle function during obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142(3):533-9.
- ³⁰⁴ Chien MY, YTW, Lee PL, Chang YJ, Yang PC. Inspiratory muscle dysfunction in patients with severe obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2010; 35(2):373–380.
- ³⁰⁵ Griggs GA, Findley LJ, Suratt PM, Esau SA, Wilhoit SC, Rochester DF. Prolonged relaxation rate of inspiratory muscles in patients with sleep apnea. *Am Ver Respir Dis.* 1989;140(3):706-10.
- ³⁰⁶ Montserrat JM, Kosmas EN, Cosio MG, Kimoff RJ. Lack of evidence for diaphragmatic fatigue over the course of the night in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 1997;10(1):133-8.
- ³⁰⁷ Cibella F, Cuttitta G, Romano S, Bellia V, Bonsignore G. Evaluation of diaphragmatic fatigue in obstructive sleep apnoeas during non-REM sleep. *Thorax.* 1997;52(8):731-5.
- ³⁰⁸ Hillman DR, Walsh JH, Maddison KJ, Platt PR, Schwartz AR, Eastwood PR. The effect of diaphragm contraction on upper airway collapsibility. *J Appl Physiol* (1985). 2013;115(3):337-45.
- ³⁰⁹ Shepherd KL, Jensen CM, Maddison KJ, Hillman DR, Eastwood PR. Relationship between upper airway and inspiratory pump muscle force in obstructive sleep apnea. *Chest.* 2006;130(6):1757-64.

ARTIGO

INSPIRATORY MUSCLES AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SEVERITY: RANDOMIZED CLINICAL TRIAL TO TEST THE EFFECT OF INSPIRATORY MUSCLE TRAINING IN OLDER PERSONS

ABSTRACT

In obstructive sleep apnea (OSA), repeated efforts against the occluded airway overloads the inspiratory muscles. Age-related muscle fiber loss makes inspiratory force of older persons a subject of interest. The present study aims to gauge the effect of inspiratory muscle training (IMT) on the apnea-hypopnea index (AHI) of older persons with OSA.

Methods: In a randomized trial 34 OSA patients, aged 65 years or older, were randomly allocated to IMT or sham-IMT groups. Subjects underwent 8 weeks of training consisting of 30 maximal inspirations followed by 15 minutes of tidal breathing through a PowerBreathe[®] device, respectively, loaded or unloaded twice daily. The load was increased every two weeks in the IMT group to keep it at 50-80% of the maximal inspiratory pressure (MIP). All patients repeated the respiratory polygraphy, diaphragm thickness (DT), spirometry, and manovacuometry at 8 weeks.

Results: Patients in the IMT group completed the protocol with an average reduction in AHI of 1.6 events per hour (95% confidence interval -4.8 to 1.6). In the sham-IMT group the AHI increased by 3.9 events per hour (95%CI 0.1 to 7.7). Significant group×time interaction was observed in generalized estimating equations (GEE) model for AHI (P=0.023) and for MIP (P<0.001). No significant group×time interaction was

observed for maximal expiratory pressure (P=0.069), spirometry (P=0.075) and DT (P=0.176).

Conclusion: Although the IMT increased MIP in elderly persons, the reduction in AHI obtained suggests limited clinical usefulness if OSA therapy is intended.

Key words: obstructive apnea; sleep; elderly; treatment; inspiratory muscle training

INTRODUCTION

Obstructive sleep apnea (OSA) is characterized by repeated episodes of partial or complete obstruction of the upper airway during sleep.¹ The prevalence of obstructive sleep apnea, defined by the presence of apnea-hypopnea index (AHI) with more than five events per hour in the general population is 9 to 38 percent.² As the age increases, the prevalence, in the average of three studies, reaches 90% in men and 78% in women.^{3,4,5}

Obstructive apneas occur due to sleep-dependent relaxation of the pharyngeal abductor muscles that stabilize the airway. The pharynx represents the longest collapsible segment of the airway and relies on the abductor muscles to remain patent during inspiration. In addition to the functional aspects involved in obstructive sleep apnea, there are anatomical factors. Obesity and neck circumference are predictors of obstructive sleep apnea because they reflect the rostral accumulation of fat, narrowing the pharynx and increasing its collapsibility.⁶ Accumulated tongue fat is the main determinant of the severity of obstructive sleep apnea.⁷

During an apnea, the obstructed airway and the subsequent asphyxia lead to increasing inspiratory efforts and, hence, to overload of inspiratory muscles.⁸ The

chronic overload of the diaphragm place OSA subjects at risk of inspiratory muscle fatigue.⁹ However, whether diaphragm fatigue actually occurs in OSA patients is still controversial.^{10,11,12}

Sleep reduces the performance of all components of breathing control and leaves the pharynx exposed to the risk of collapse. During inspiration, before negative pressure is generated by the contraction of the diaphragm, abductor muscles are recruited to stabilize the airway and the chest wall, starting from the nose wing in the caudal direction.¹³ In OSA patients, such mechanisms may be altered.¹⁴

Inspiratory muscle training (IMT) is performed using devices like Threshold[®] and PowerBreathe[®] that impose an inspiratory load, which can be increased as the training progresses. These exercises improve maximal inspiratory pressure (MIP), a surrogate measure of the inspiratory muscle strength. In older persons, the efficacy of IMT has been confirmed.¹⁵ This may be relevant in face of the age-associated sarcopenia.^{16,17}

In an extensive search, in several databases, no articles were found on IMT in OSA of older persons. In one study of adult OSA patients, IMT improved only the quality of sleep measured by questionnaire.¹⁸ In another study, comparing OSA cases before and after IMT did not show significant change of the AHI.¹⁹ Only blood pressure and plasma levels of catecholamine showed improvement.

Although these studies indicate that IMT in adults does not reduce OSA severity, our hypothesis is that, in older persons, due to sarcopenia, an improvement in the severity of OSA after IMT may occur, assuming that weaker muscles have wider margin to respond to the exercises. Since the pharyngeal abductor muscles are recruited during forced inspiration,²⁰ we consider that, in elderly patients, IMT will improve not only of the diaphragmatic force, but the overall inspiratory performance, including

pharyngeal stabilization and, consequently, reduction of obstructive sleep apnea severity. The present study verified the effect of inspiratory muscle training on the apnea-hypopnea index in older persons with obstructive sleep apnea.

Sample

This is a double-blind and randomized clinical trial conducted with patients from a primary care unit adjunct to a university hospital and approved by the institutional ethics committee. The research was registered at clinicaltrials.gov and can be accessed by the code NCT03190850. The study was conducted between October 2016 and April 2018. The data were collected in a clinical research center adjunct to the university hospital where all the exams were performed.

Randomization

The patients were randomized using a table generated at the website [randomization.com](https://www.randomization.com) in blocks of four, stratified by sex. A third person not involved in the research informed the researcher the patient's allocation on the day of the evaluation. Professionals who interpreted the respiratory polygraphy, spirometry, and ultrasound examinations were blinded regarding the patients' group allocation in the study. The process of enrollment is described in Figure 1.

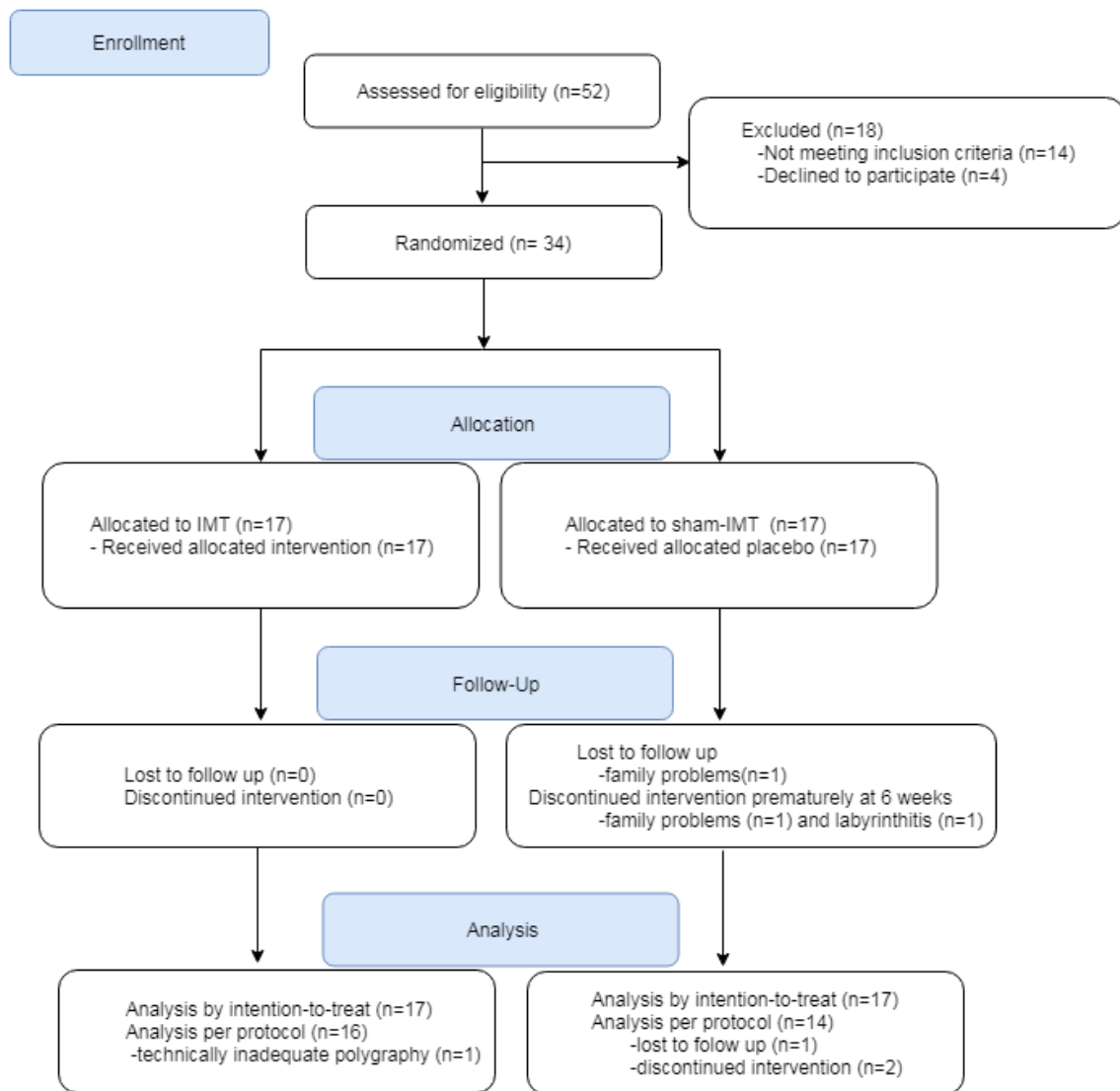


Figure 1- Flow diagram of patient recruitment and progress through the randomized controlled trial.

Eligibility criteria

Inclusion criteria were: age between 65 and 80 years, apnea-hypopnea index between 15 and 40 events per hour diagnosed by home respiratory polygraphy, and consent by signing the respective form. Exclusion criteria were: treatment for sleep apnea, including CPAP; chronic, incapacitating or unstable disease; uncontrolled hypertension, coronary syndrome in the last six months, acute myocardial infarction, recent upper airway trauma, and any physical, mental, or social condition impairing the ability to participate in the trial.

Overnight home respiratory polygraphy

The apnea-hypopnea index in events/hour was measured at baseline and follow-up nights by the same type III portable polygraph using either SOMNOcheck effort, (Weinmann GmbH, Hamburg Germany) or Embletta²¹ portable diagnostic system (PDS, Medcare, Reykjavik, Iceland). Minimum oxygen saturation was also analyzed. Our research group validated the respiratory polygraphy and showed diagnostic performance similar to in-laboratory attended polysomnography.²²

Respiratory muscle strength

Maximal inspiratory pressure (MIP) and maximal expiratory pressure (MEP) were measured with a calibrated digital pressure transducer (MVD500, Globalmed, Brazil). The pressure inside a non-collapsible mouthpiece with an orifice of 1.0 mm in diameter to minimize generation of pressure by the facial muscles was monitored. Subjects were encouraged to perform a maximum inspiratory effort from residual volume against the occluded mouthpiece. Care was taken to ensure a stable pattern of quiet breathing prior to the complete expiration. To measure MEP, subjects performed a

maximal inspiration to total lung capacity against the occluded mouthpiece. The instrument recorded the maximal effort maintained for one second. Subjects rested for at least 30 seconds between efforts. The maximum value of three maneuvers of inspiratory and expiratory efforts that varied less than 20% was recorded and used as, respectively, the MIP and the MEP.²³

Lung function

Lung function was measured by a JaegerTM spirometer (Vyair Company, Germany) with SentrySuite softwareTM (version 2.11, USA). Patients were seated with flexed knees at 90°, performed inspirations up to the total lung capacity (TLC), and then exhaled forcedly to their residual volume (RV) to obtain the variables forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in 1 s (FEV1) and FEV1/FVC.²⁴ The test was replicated at least three times. The best maneuver was used.

Ultrasonography

One radiologist performed the ultrasound exams using the Philips HD15 ultrasound apparatus (Koninklijke Philips Electronics N.V. 2009, Amsterdam) with a 12.5 MHz high-resolution linear transducer. The transducer was placed first on the anterior and later on the median axillary line of the right hemithorax. The subjects were evaluated in dorsal decubitus position. The diaphragm thickness was measured in the longitudinal axis of the body in each line, around the eighth costal space. The three measurements were performed in the right anterior axillary line and the right middle axillary line. The muscle should remain in a parallel position in relation to the thoracoabdominal wall, around the inferior border of the liver. The diaphragm thickness was assessed by

measurements during basal respiration and at total lung capacity and at residual volume.²⁵

Anthropometry, bioimpedance and blood pressure

Measurements of weight and height were performed in a calibrated and certified clinical scale. Circumferences were measured with a graduated measuring tape. Neck circumference was assessed above the thyroid cartilage and waist at the narrowest point between the lowest rib and the iliac crest. Blood pressure measurements were performed with a standard aneroid sphygmomanometer. The assessment of body composition was performed using a tetrapolar bioelectrical impedance device (Biodynamics, model 450, WA, USA).^{26,27}

Adherence to the protocol

All patients completed an IMT log sheet (Supplementary material) in which the date and time of exercises were recorded. They have also recorded if the exercises were performed completely and if there were any difficulty in performing. The number of exercise sessions planned was 88 for each patient. The percentage of fully performed sessions was considered a metric of adherence. This ratio was employed in statistical analyses as a potential mediator of the effect of training.

Training protocol

IMT was performed with the Powerbreathe[®] Medic device. The participants allocated to the IMT group performed the exercises with progressive load. The participants in the sham-IMT group performed the same exercises with the same apparatus, keeping the protocol of series, repetitions, and frequency of breathing

exercises. The device remained with the loading piece detached (inspiratory pressure below 10 cm H₂O) during the eight weeks.

The IMT group performed the exercises as follows: in the first and second weeks, the participants were instructed to perform the breathing exercises three times a week, twice a day, with load of 50% of the maximum inspiratory pressure, preset in the device by one researcher every two weeks. The exercises consisted of inspirations from residual volume to total lung capacity followed by a period of rest of up to 30 seconds, repeated 30 times. After a period of rest, they breathed through the loaded device at tidal volume, trying to maintain a breathing rate of 15 to 20 breaths/min, during 15 minutes.

At the end of the second week, during a visit to the research center, the MIP and MEP were reassessed. The device was adjusted then to a load of 60% of the MIP. The same series and repetitions were kept unaltered but the exercise frequency was increased to five days a week, during the third and fourth weeks. At the end of the fourth week, a new assessment visit was scheduled to determine the MIP and MEP. The device was set to a load of 70% of the MIP. The patients were instructed to perform the same series and repetitions but the exercise frequency was increased to seven days a week during the fifth and sixth weeks. At the end of the sixth week, a further assessment of MIP and MEP and a load adjustment to 80% of the MIP were implemented. The patients were instructed to perform the same series, repetitions, and exercise frequency during the seventh and eighth weeks. At the end of study, the interested participants were instructed to keep the IMT routine 3 times a week.²⁸

Outcomes assessment

Outcomes were assessed at baseline and after eight week of intervention. The primary outcome was the change in OSA severity assessed by the group \times time interaction of AHI. This value was obtained pre- and post-intervention by home sleep apnea test. Secondary outcomes as anthropometry, assessment of body composition, spirometry, diaphragm echography, and manovacuometry were performed at baseline and on the day of the final sleep test.

Statistical analysis

Sample size calculation was performed for tests of means difference after repeated measures, within-between interactions, analysis of variance approach, using G*Power software.²⁹ For an expected effect size of 0.3, a power of 90 per cent, alpha error probability of 5 per cent, and a correlation between two repeated measures of 0.5, in two-arm design, the required sample size was calculated as 16 in each group, totaling 32 individuals.

Statistical analysis was performed using SPSS (v18; SPSS, Chicago IL). Nominal and ordinal data were reported as percentages. Scalar data were described as means and standard deviations, even if the distributions were non-normal. The analyses were performed per protocol and per intention to treat (ITT) with last- observation- carried- forward imputation. Tests for significance of differences between and within groups, from baseline to follow-up, and time \times group interactions were performed using generalized estimating equations (GEE). For all analyses, outcome variables were tested by time (before and after intervention) and group (IMT and sham-IMT) interaction. Possible mediators of the AHI change were included in the model to test their association with the outcome. Spearman's rho was used to test the correlation between

the main outcomes and possible mediators. Results with a probability of alpha error lower than 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

Figure 1 depicts the participant enrollment and randomization processes, accomplished between October 2016 and April 2018. Thirty-one participants successfully completed the baseline and follow-up home sleep apnea testing and visits. Two patients abandoned the study after six weeks of sham-IMT and underwent the follow-up home sleep apnea testing at six weeks. In one case of the IMT group, the second home sleep apnea testing was not technically adequate after two attempts and could not be repeated further due to severe influenza symptoms; in one case in the sham-IMT group, the patient abandoned the protocol at the four-week visit due to disease in the family. These cases were included in the ITT analysis after last-observation-carried-forward imputation.

Characteristics of the 34 participants are shown in Table 1. Adherence to the protocol assessed by the IMT log sheet was 93% in the IMT group and 83% in the sham-IMT group.

The individual values and mean estimates of AHI in the two groups at baseline and follow-up are displayed in Figure 2. The time \times group interaction was significant with an alpha error probability of either 0.023, using ITT analysis, or of 0.007, using per protocol analysis. The baseline anthropometric, clinical, and polygraphic data of the four excluded patients did not differ from the data of the remaining patients.

The secondary outcomes and variables of interest are presented in Tables 2 and 3. Group differences were significant for delta MIP and delta systolic office blood pressure. Time \times group interaction was significant for MIP. Delta diaphragm thickness

showed the least effect size with average changes in the fraction of millimeter range, below the resolution of the linear transducer employed.

Possible mediators of the changes in OSA severity were tested. The correlations between delta AHI and delta lowest SaO₂ with delta diaphragm thickness, delta maximal inspiratory pressure and delta functional vital capacity were non-significant (Table 4).

To adjust the delta AHI time × group interaction to maximal inspiratory pressure, diaphragm thickness, and functional vital capacity, further analyses in GEE models were attempted (Table 5). Including each one of these variables, and the three variables simultaneously, the time × group interaction remained significant in all the models except in the model with maximal inspiratory pressure alone. Forced vital capacity increased the Wald chi-square of the interaction but was non-significantly associated with delta AHI as the remaining control variables were.

Table 1. Characteristics of subjects at baseline

Variables	Sham-IMT, n=17	IMT, n=17
Sex- male (%)	47	53
Age- years	71 ± 3.9	71 ± 3.6
Weight- Kg	76 ± 11	74 ± 10
Height- cm	163 ± 7.5	166 ± 8.8
Lean mass- Kg	49 ± 7.5	49 ± 12
Fat mass- Kg	25 ± 7.6	25 ± 6.6
Apnea-hypopnea index- events/hour	23 ± 5.7	26 ± 8.2
Diaphragm thickness at residual volume- cm	0.2 ± 0.06	0.2 ± 0.07
Forced expiratory volume in 1s(FEV1)- L	2.0 ± 0.4	2.4 ± 0.6
FEV1 (%predicted)	83 ± 12	91 ± 17
FVC (%predicted)	86 ± 12	88 ± 15
FEV1/FVC	76 ± 8.9	80 ± 5.9
FEV1/FVC (%predicted)	97 ± 11	103 ± 7.4
Mean oxygen saturation- %	94 ± 1.3	94 ± 1.3
Lowest oxygen saturation- %	81 ± 4.4	82 ± 4.3
Hypertension- n	8/17	6/17
Use of antihypertensive medication- n	8/17	6/17
Diabetes mellitus- n	1/17	2/17

Values are mean and standard deviation

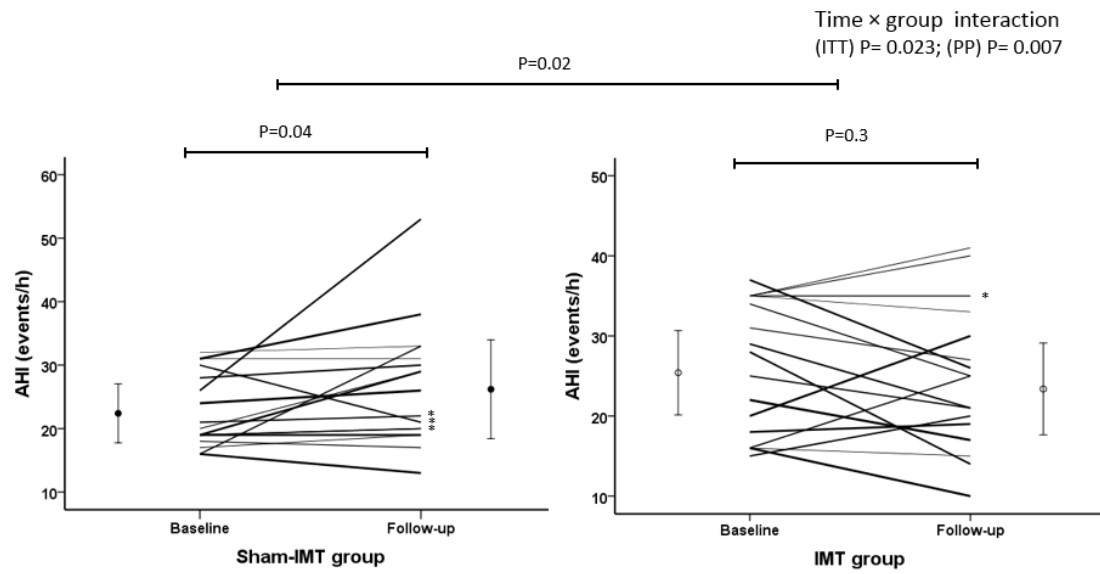


Figure 2. Plot of the AHI changes in the sham-IMT and IMT groups at baseline and follow up. The plot include all randomized subjects. The P values are provided for both intention-to-treat (ITT) and per protocol analyses (PP) with four excluded marked with asterisk. Despite the significance, the effect size in delta IAH is of only 0.15

Table 2. ITT analysis of secondary outcomes measures in the study participants

Outcome	Baseline value	Mean delta follow-up minus baseline (95% CI)	Bonferroni P value for delta treatment versus sham	P value for time × group interaction	Effect size of delta treatment vs. delta sham
Maximal inspiratory pressure–cmH ₂ O					
Sham	69 ± 27	3.8 (-3.5 to 11.3)	–	<.001	.57
IMT	75 ± 24	27 (19 to 35)	<.001		
Maximal expiratory pressure–cmH ₂ O					
Sham	86 ± 38	-1.7 (-5.05 to 8.58)	–	.069	.19
IMT	88 ± 26	7.8 (-.10 to 15)	.053		
Diaphragm thickness at total lung capacity–cm					
Sham	0.5 ± 0.17	-.03 (-.11 to .06)	–	.153	.07
IMT	0.4 ± 0.10	.04 (-.01 to .10)	.162		
Forced vital capacity–L					
Sham	2.8 ± 0.7	-.04 (-.12 to .04)	–	.075	.17
IMT	3.1 ± 0.7	.09 (-.02 to .20)	.114		
Lowest oxygen saturation–%					
Sham	81 ± 4.4	.76 (-1.65 to 3.1)	–	.580	.09
IMT	82 ± 4.3	1.6 (-.28 to 3.5)	.094		

Data are shown as mean ± standard deviation and as follow-up minus baseline change (95% confidence interval). P values were obtained from generalized estimating equations with Bonferroni's correction for multiple comparisons. Significant results are shown in bold typeface.

Table 3. Variables of interest in the study participants

Outcome	Baseline value	Mean delta follow-up minus baseline (95% CI)	Bonferroni P value for delta treatment versus sham	P value for time × group interaction
Body weight–Kg				
Sham	76 ± 11	.00 (-.33 to .33)	–	.156
IMT	74 ± 9.9	.44 (-.07 to .96)	.093	
Body mass index– Kg/m ²				
Sham	28 ± 3.1	-.00 (-.13 to .12)	–	.152
IMT	27 ± 3.1	.15 (-.02 to .32)	.087	
Total body water–L				
Sham	36 ± 5.9	-1.4 (-3.7 to .90)	–	.219
IMT	33 ± 7.8	.03 (-0.4 to .01)	.444	
Extracellular water–L				
Sham	14 ± 3.8	.68 (-.91 to 2.2)	–	.408
IMT	15 ± 4.0	-.02 (-.04 to .004)	.105	
Office blood pressure–mmHg				
Systolic				
Sham	125 ± 12	-1.59 (-5.2 to 2.1)	–	.248
IMT	125 ± 13	-4.35 (-7.3 to -1.3)	0.005	
Diastolic				
Sham	77 ± 6.1	-1.29 (-4.2 to 1.6)	–	.310
IMT	78 ± 9.6	1.12 (-2.4 to 4.7)	.543	
Neck circumference–cm				
Sham	40 ± 3.0	-.188 (-.27 to .03)	–	.076
IMT	38 ± 2.9	.118 (-.09 to .32)	.268	
Waist circumference–cm				
Sham	100 ± 8.2	-.24 (-.49 to .02)	–	.057
IMT	97 ± 7.5	.09 (-.12 to .29)	.396	

Data are shown as mean ± standard deviation and as follow-up minus baseline change (95% confidence interval). P values were obtained from generalized estimating equations with Bonferroni's correction for multiple comparisons. Significant results are shown in bold typeface.

Table 4- Spearman's rho correlation coefficients between two OSA severity outcomes (delta AHI and delta lowest SaO₂) and three treatment outcomes in placebo and intervention groups.

Interventions	Outcomes	Delta AHI (events/hour)	Delta Lowest SaO ₂ (%)
Sham-IMT (n=17)	Delta diaphragm thickness at TLC (cm)	-0.126 (p=0.641)	-0.203 (p=0.450)
	Delta maximal inspiratory pressure (cm)	-0.205 (p=0.430)	-0.037 (p=0.889)
	Delta forced vital capacity (L)	-0.048 (p=0.883)	-0.369 (p=0.238)
IMT (n=17)	Delta diaphragm thickness at TLC (cm)	-0.190 (p=0.466)	-0.279 (p=0.278)
	Delta maximal inspiratory pressure (cm)	-0.224 (p=0.388)	-0.017 (p=0.947)
	Delta functional vital capacity (L)	0.116 (p=0.551)	-0.064 (p=0.813)

Values are rho and significance of the correlations. AHI= apnea-hypopnea index; SaO₂ = oxygen saturation in arterial blood; TLC= total lung capacity

Table 5- Tests of model effects of dependent variable apnea-hypopnea index by time and group. Models 2 to 5 include adjustment for maximal inspiratory pressure, diaphragm thickness at total lung capacity, and forced vital capacity and for all these variables combined.

Source	Wald chi-square	P
Model 1: (Intercept), time, group, time × group		
(Intercept)	4465.190	<.001
Time	.930	.335
Group	.127	.722
Time×group	5.167	.023
Model 2: (Intercept), time, group, time × group, maximal inspiratory pressure		
(Intercept)	536.558	< .001
Time	1.394	.238
Group	.344	.557
Time×group	3.2	.074
Maximal inspiratory pressure	.703	.402
Model 3: (Intercept), time, group, time × group, diaphragm thickness		
(Intercept)	594.671	< .001
Time	.905	.341
Group	.179	.672
Time×group	5.248	.022
Diaphragm thickness	.546	.460
Model 4: (Intercept), time, group, time × group, forced vital capacity		
(Intercept)	170.788	< .001
Time	2.252	.133
Group	.004	.949
Time×group	6.982	.008
Forced vital capacity	.013	.908
Model 5: (Intercept), time, group, time × group, maximal inspiratory pressure, diaphragm thickness, forced vital capacity		
(Intercept)	124.462	< .001
Time	4.593	.032
Group	.185	.667
Time×group	5.265	.022
Maximal inspiratory pressure	3.006	.083
Diaphragm thickness	2.720	.099
Forced vital capacity	.377	.539

Significant results of tested variables are shown in bold typeface

DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the first randomized controlled trial to assess the effect of IMT on obstructive sleep apnea severity of older persons. The present study showed that the IMT group completed the protocol after eight weeks with an average reduction in AHI of only 1.6 events per hour while in the sham-IMT group the AHI increased by 3.9 events per hour. Although the time \times group interaction is significant, the effect size (0.15) is clinically unimportant.

The IMT protocol implemented is similar to other studies in older persons regarding the load used and the duration in weeks of the IMT.^{15,30} Mills et al.'s¹⁵ and Aznar-Lain et al.'s³⁰ performed IMT in 34 and 18 older individuals, respectively, with a duration of 8 weeks. In the Mills et al.'s¹⁵ study, participants performed 30 consecutive dynamic inspiratory efforts twice daily using PowerBreathe[®]. The initial load was 50% of MIP. In Aznar-Lain et al.'s³⁰ study, participants performed of eight to ten series of five to six replicates, five times a week, with load adjustment ranging from 50 to 80% of MIP.

IMT was applied in adults with OSA. In the Vranish et al.'s¹⁹ study, 24 adults unable to use CPAP had sleep and cardiovascular function assessed after six weeks. The IMT group showed reduction in blood pressure levels, serum catecholamines and improved MIP, subjective sleep quality but no changes in AHI. Souza¹⁸ studied the effect of IMT on sleep and functional capacity to exercise in 16 subjects with obstructive sleep apnea. After 12 weeks of moderate load, IMT resulted in improved sleep quality without significant repercussion on functional capacity to exercise or excessive daytime sleepiness. MIP improved both in the IMT and sham groups with no time \times group interaction. In this study, the subjects did not perform polysomnography after IMT.

Our IMT group showed an increase of MIP as expected and also reported previously.^{15,18,19,30,31} In average, a 37% more negative pressure is observed and we had a 36% improvement.

In our study, no significant time \times group interactions for lung function measurements were found. This agrees with Mills et al.'s¹⁵ study in which they performed IMT in 34 older adults with no significant improvement in spirometry variables. Similarly the above cited studies in patients with OSA also found no significant improvement of spirometry variables.^{18,19}

Ultrasound has been used previously to evaluate diaphragm thickness in the zone of apposition at different lung volumes and reported significant increase.³² Souza et al.'s³¹ evaluated diaphragm thickness in 22 elderly women after eight weeks of IMT. The training group showed significant increase in diaphragm thickness. In our study, no significant differences were found between groups in the diaphragm thickness measures. Because none of the studies reported time \times group interaction it is difficult to compare with our results.

We found that the IMT group showed significant reduction of office systolic blood pressure. Previous studies reported that IMT lowers blood pressure³³ and reduces sympathetic activity.³⁴

This study has several limitations. The sample size is small but was calculated to detect effect sizes of 0.3 limited to detect differences between groups. The post-hoc power was calculated as 0.49 because the effect size observed was 0.15 and the correlation between repeated measures was 0.6. If it were of interest to provide a therapy with this effect size, the sample would need to be resized to 70 cases.

Because we did not find diaphragm thickening, it is possible that the intensity or the duration of the exercises was insufficient. However, the improvement in MIP was within the range reported in the literature, indicating that the exercise was adequate. The more likely explanation would be the technical difficulty of obtaining comparable measurements of diaphragm thickness in two occasions, considering the resolution of the probe of 1-1.5 millimeter.

The generalizability of findings is limited by the age range and apnea severity. The mean age of the participants, 71 years, may be insufficient to fully display the consequences of sarcopenia. However, 59% of them had baseline MIP in the muscle weakness range. The average baseline AHI was of moderate OSA, 25 events per hour, ranging from 15 to 40. CPAP would be a standard indication in such cases. It is possible that milder OSA cases could have benefited from this intervention. Large samples, including older ages and lower AHI may be necessary to disclose the actual utility of IMT in OSA.

CONCLUSION

The minor AHI reduction obtained is clinically insufficient to support a recommendation of IMT as an OSA therapy method. Further experiments combining IMT with other interventions that enhance pharyngeal dilator muscles action are of interest before dismissing its importance.

FUNDING

The study was funded by the institutional Research Incentive Fund (FIPE-HCPA), Brazil.

REFERENCES

- ¹ American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
- ² Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, Hamilton GS, Dharmage SC. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2017;34:70-81.
- ³ Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: The HypnoLaus study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(4):310-8.
- ⁴ Lee SD, Kang SH, Ju G, Han JW, Kim TH, Lee CS, et al. The prevalence of and risk factors for sleep-disordered breathing in an elderly Korean population. *Respiration.* 2014;87(5):372-8.
- ⁵ Duran 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(3I):685-9.
- ⁶ Watanabe T, Isono S, Tanaka A, Tanzawa H, Nishino T. Contribution of body habitus and craniofacial characteristics to segmental closing pressures of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(2):260-5.
- ⁷ Kim AM, Keenan BT, Jackson N, Chan EL, Staley B, Poptani H, Torigian DA, Pack AI, Schwab RJ. Tongue fat and its relationship to obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2014;37(10):1639-48.
- ⁸ Wilcox P, Paré P, Road J. Respiratory muscle function during obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 533–539.

⁹ Chien MY, Wu YT, Lee PL, Chang YJ, Yang PC. Inspiratory muscle dysfunction in patients with severe obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2010;35(2):373-80.

¹⁰ Griggs GA, Findley LJ, Suratt PM, Esau SA, Wilhoit SC, Rochester DF. Prolonged relaxation rate of inspiratory muscles in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1989;140(3):706–710.

¹¹ Montserrat JM, Kosmas EN, Cosio MG, Kimoff RJ. Lack of evidence for diaphragmatic fatigue over the course of the night in obstructive sleep apnea. *Eur Respir J.* 1997; 10(1):133–138.

¹² Cibella F, Cuttitta G, Romano S, Bellia V, Bonsignore G. Evaluation of diaphragmatic fatigue in obstructive sleep apnoeas during non-REM sleep. *Thorax* 1997; 52(8): 731–735.

¹³ Strohl KP, Hensley MJ, Hallett M, Saunders NA, Ingram RH Jr. Activation of upper airway muscles before onset of inspiration in normal humans. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1980;49(4):638-42.

¹⁴ Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* 2010;90(1):47-112.

¹⁵ Mills DE, Johnson MA, Barnett YA, Smith WH, Sharpe GR. The effects of inspiratory muscle training in older adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2015;47(4):691-7.

¹⁶ Zembroń-Lacny A, Dziubek W, Rogowski L, Skorupka E, Dąbrowska G. Sarcopenia: monitoring, molecular mechanisms, and physical intervention. *Physiol Res.* 2014;63(6):683-91.

¹⁷ Carvalho do Nascimento PR, Poitras S, Bilodeau M. How do we define and measure sarcopenia? Protocol for a systematic review. *Syst Rev.* 2018;7(1):51.

¹⁸ Souza AKF, Dornelas de Andrade A, de Medeiros AIC, de Aguiar MIR, Rocha TDS,

Pedrosa RP, de Lima AMJ. Effectiveness of inspiratory muscle training on sleep and functional capacity to exercise in obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Sleep Breath*. 2018;22(3):631-639.

¹⁹ Vranish JR, Bailey EF. Inspiratory muscle training improves sleep and mitigates cardiovascular dysfunction in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2016; 39(6):1179–1185.

²⁰ Edwards BA, White DP. Control of the pharyngeal musculature during wakefulness and sleep: implications in normal controls and sleep apnea. *Head Neck*. 2011;33 Suppl 1:S37-45.

²¹ Ng SS, Chan TO, To KW, Ngai J, Tung A, Ko FW, Hui DS. Validation of Embletta portable diagnostic system for identifying patients with suspected obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS). *Respirology*. 2010;15(2):336-42.

²² de Oliveira ACT, Martinez D, Vasconcelos LFT, Cadaval Gonçalves S, do Carmo Lenz M, Costa Fuchs S, Gus M, de Abreu-Silva EO, Beltrami Moreira L, Danni Fuchs F. Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest*. 2009;135(2):330-336.

²³ American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(4):518-624.

²⁴ Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson D, Macintyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pellegrino R, Viegi G. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26(3):511-22

²⁵ Sferrazza Papa GF, Pellegrino GM, Di Marco F, Imeri G, Brochard L, Goligher E, Centanni S. A Review of the Ultrasound Assessment of Diaphragmatic Function in Clinical Practice. *Respiration*. 2016;91(5):403-11.

-
- ²⁶ Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AM, Pichard C; Composition of the ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis-part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004;23(5):1226-43.
- ²⁷ Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gómez J, Lilienthal Heitmann B, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, M W J Schols A, Pichard C; ESPEN. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr.* 2004;23(6):1430-53.
- ²⁸ Romer LM, McConnell AK. Specificity and reversibility of inspiratory muscle training. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(2):237-44.
- ²⁹ Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods.* 2007;39(2):175-91.
- ³⁰ Aznar-Lain S, Webster AL, Canete S et al. Effects of inspiratory muscle training on exercise capacity and spontaneous physical activity in elderly subjects: a randomized controlled pilot trial. *Int J Sports Med.* 2007;28(12):1025-9.
- ³¹ Souza H, Rocha T, Pessoa M, Rattes C, Brandão D, Fregonezi G, Campos S, Aliverti A, Dornelas A. Effects of inspiratory muscle training in elderly women on respiratory muscle strength, diaphragm thickness and mobility. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(12):1545-53.
- ³² Ueki J, De Bruin PF, Pride NB. In vivo assessment of diaphragm contraction by ultrasound in normal subjects. *Thorax.* 1995;50(11):1157-61.
- ³³ Vranish JR, Bailey EF. Daily respiratory training with large intrathoracic pressures, but not large lung volumes, lowers blood pressure in normotensive adults. *Respir Physiol Neurobiol.* 2015;216:63-9.

³⁴ Ferreira JB, Plentz RD, Stein C, Casali KR, Arena R, Lago PD. Inspiratory muscle training reduces blood pressure and sympathetic activity in hypertensive patients: a randomized controlled trial. *Int J Cardiol.* 2013;166(1):61-7.