

Fisioter Bras 2022;23(6):910-27

doi: [10.33233/fb.v23i6.5316](https://doi.org/10.33233/fb.v23i6.5316)

REVISÃO

Efetividade e segurança do treinamento muscular respiratório na apneia obstrutiva do sono: protocolo de uma revisão sistemática

Effectiveness and safety of respiratory muscle training in obstructive sleep apnea: systematic review protocol

André Silva de Sousa*, Aline Pereira Rocha**, Daniela Regina Brandão Tavares**, Jane Érika Frazão Okasaki**, Márcia Valéria de Andrade Santana**, Ana Carolina Pereira Nunes Pinto*

**Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Amapá, Macapá AP, **Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP*

Recebido em 10 de outubro de 2022; Aceito em 2 de dezembro de 2022.

Correspondência: Ana Carolina Pereira Nunes Pinto, Universidade Federal do Amapá, Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde, Rod. Juscelino Kubitschek, km 02 Jardim Marco Zero 68903-419 Macapá AP

André Silva de Sousa: anndressousa@gmail.com
Aline Pereira da Rocha: alineprocha1@gmail.com
Daniela Regina Brandão Tavares: daniela74_tavares@hotmail.com
Jane Érika Frazão Okasaki: erikafrazao@gmail.com
Márcia Valéria de Andrade Santana: lella-andrade@hotmail.com
Ana Carolina Pereira Nunes Pinto: anacarolinapnp@hotmail.com

Resumo

Introdução: A apneia obstrutiva do sono (AOS) é o distúrbio respiratório do sono mais comum. O treino muscular respiratório tem surgido como uma intervenção promissora para a melhora dos sintomas e com boa adesão, porém muito ainda se tem discutido sobre sua efetividade e segurança. **Objetivo:** Avaliar a efetividade e segurança do TMR no tratamento de pacientes com AOS. **Métodos:** Para tanto, realizaremos uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECR). O protocolo do estudo foi registrado na Plataforma Prospero (CRD42018096980). Incluiremos indivíduos de idade superior ou igual a 18 anos, com diagnóstico de AOS, em uso ou não de pressão positiva

nas vias aéreas. Excluiremos estudos com pacientes diagnosticados com lesão da medula espinhal ou doenças neuromusculares. As buscas serão realizadas nas bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline) via Pubmed, *Excerpta Medica dataBASE* (Embase) via Elsevier, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (Central) via Cochrane Library, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) via Portal da Biblioteca Virtual em Saúde e *Physiotherapy Evidence Database* (PEDro), sem restrições de idioma ou ano de publicação. Avaliaremos o rigor metodológico dos estudos incluídos e a certeza da evidência dos principais desfechos da revisão sistemática utilizando a ferramenta Risco de Viés 2.0 da Cochrane e a abordagem *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), respectivamente. A seleção dos estudos, extração de dados, avaliação do viés dos estudos incluídos e avaliação da certeza da evidência serão realizados por dois pesquisadores independentes. *Resultados esperados*: Espera-se que os resultados desta revisão forneçam informações úteis para a tomada de decisão clínica, exponham lacunas de conhecimento, assim como forneçam um bom embasamento para futuros ECR de alta qualidade sobre o assunto. **Palavras-chave**: músculos respiratórios; exercícios respiratórios; apneia obstrutiva do sono; pressão positiva contínua nas vias aéreas.

Abstract

Introduction: Obstructive sleep apnea (OSA) is the most common sleep-disordered breathing. Respiratory muscle training (RMT) has emerged as a promising intervention for the improvement of symptoms and with good adherence, however, much has been discussed about its effectiveness and safety. *Objective*: To evaluate the effectiveness and safety of RMT in the treatment of patients with OSA. *Methods*: Therefore, a systematic review of randomized controlled trials (RCTs) will be conducted. The study protocol was registered on the Prospero Platform (CRD42018096980). Individuals diagnosed with OSA, aged 18 years or older, using positive airway pressure or not, will be included. We will exclude studies with patients diagnosed with spinal cord injury or neuromuscular diseases. The searches will be performed in the databases: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline) via Pubmed, *Excerpta Medica dataBASE* (Embase) via Elsevier, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (Central) via Cochrane Library, Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (Lilacs) via the Virtual Health Library Portal and *Physiotherapy Evidence Database* (PEDro), with no restrictions on language or year of publication. We will assess methodological rigor from the included studies and the certainty of evidence for the main outcomes of the systematic review using Cochrane's Risk of Bias 2.0 tool and the

Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach, respectively. The study selection, data extraction, assessment of bias of the included studies, and assessment of the certainty of evidence will be performed by two independent researchers. *Expected results:* The results of this review are expected to provide useful information for clinical decision-making, and expose knowledge gaps, as well as provide a good foundation for future high-quality RCTs on the subject.

Keywords: respiratory muscles; breathing exercises; sleep apnea, obstructive; continuous positive airway pressure.

Introdução

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é o tipo mais comum de distúrbio respiratório relacionado ao sono [1,2], com prevalência estimada de 9-38% entre adultos, variando de acordo com sexo e aumentando com a idade [3]. O distúrbio caracteriza-se pela oclusão total ou parcial das vias respiratórias superiores [4,5], que leva a eventos repetitivos de apneia ou hipopneia associados à dessaturação-ressaturação de oxigênio [6]. Estes episódios repetitivos parecem desempenhar um papel importante no desenvolvimento de doenças cardiovasculares [7].

Os pacientes com AOS podem apresentar transtornos do humor com depressão e ansiedade [8], além da redução das capacidades cognitivas, especialmente atenção, o que pode aumentar o risco de acidentes e influenciando negativamente na qualidade de vida [9,10]. A disfunção dos músculos respiratórios e sintomas debilitantes, tais como, fadiga [4] e menor tolerância ao exercício também podem ser encontrados em indivíduos com AOS [11,12]. Associados às alterações na função neuromuscular, estes sintomas podem contribuir, também, para fraqueza e diminuição da endurance dos músculos periféricos [13,14]. Estudos prévios evidenciam uma relação dinâmica entre os músculos respiratórios e os músculos estriados periféricos, já confirmado em indivíduos idosos, em pacientes com sarcopenia, insuficiência cardíaca e doença pulmonar obstrutiva crônica [15].

A etiologia da AOS é multifatorial e pode estar associada a alterações anatômicas, condições neuromusculares e predisposição genética [11,16]. Obesidade, gravidez, fumo, ingestão de álcool e outras condições crônicas são frequentemente associadas à AOS em análise transversal, mas sem relação clara de causalidade [17]. Dentre estes fatores, destaca-se a obesidade, que atinge cerca de 70% dos pacientes com AOS e é o fator de risco mais grave [18], com incidência global e associação linear com AOS [1]. A obesidade em pacientes com AOS está associada a mudanças estruturais nas vias aéreas e alterações da mecânica respiratória [19]. Alguns autores

sugerem que modificações anatômicas e funcionais nos músculos dilatadores da faringe são provocadas em decorrência do depósito elevado de gordura na região. Isto pode levar à diminuição do diâmetro do lúmen e à conseqüente alteração do controle da ventilação e da musculatura [20]. O aumento de tecido adiposo na região torácica e abdominal também prejudica a função diafragmática e reduz a complacência da caixa torácica e volumes pulmonares, o que pode influenciar na redução da capacidade de contração dos músculos respiratórios [11,13].

Para que estas limitações sejam adequadamente abordadas, é fundamental haver o reconhecimento precoce da condição. O método padrão de referência para o diagnóstico de AOS é a polissonografia, e o índice de apneia-hipopneia (IAH) é o parâmetro mais utilizado para considerar a presença de AOS e para determinar sua gravidade [21]. Apesar da alta prevalência e importante impacto na saúde pública e dos pacientes, a AOS é frequentemente subdiagnosticada, subestimada e subtratada [10,22]. Esta informação é especialmente relevante para a saúde pública, uma vez que a AOS sem tratamento está associada a taxas de mortalidade mais elevadas quando comparada aos pacientes que aderem a tratamentos [2].

As opções de tratamento da AOS incluem intervenções cirúrgicas, tal como a cirurgia de avanço maxilomandibular e intervenções conservadoras como o uso de dispositivo de pressão positiva nas vias aéreas [23]. A abordagem terapêutica padrão é o uso da pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP). No entanto, a intolerância a esta intervenção representa uma importante limitação à adesão [24,25]. Para estes casos, existem opções de tratamentos alternativos, como dispositivos orais (dispositivo de avanço mandibular e estabilizadores da língua) [26] e diferentes tipos de exercício físico [27-29]. Os exercícios aeróbicos são recomendados para todas as pessoas com AOS como terapia adjuvante e para o manejo das comorbidades [2,29,30]. Exercícios específicos de fortalecimento dos músculos respiratórios também são geralmente bem tolerados por indivíduos que apresentam AOS [13].

Dados sugerem que o treino muscular inspiratório (TMI) e expiratório (TME) também podem levar à diminuição do IAH [31-33]. Os mecanismos pelos quais o TMI pode melhorar a gravidade da AOS precisam ser melhor estudados. Entretanto, o TMI pode gerar um aumento do tônus muscular e a otimização da atividade motora dos músculos das vias aéreas superiores podem atuar no aumento da força e estabilidade das vias aéreas, o que pode reduzir a probabilidade de colapso das vias aéreas [18,32]. Quanto ao TME, acredita-se que este possa atuar em oposição à resistência das vias aéreas superiores. Isto porque, em condições normais, a expiração é passiva. No entanto, quando há um aumento da resistência das vias aéreas, a expiração ativa passa a ser executada na tentativa de superar a resistência ao fluxo de ar [34,35] e, nesta

situação, portanto, os músculos expiratórios poderiam contribuir para a desobstrução das vias aéreas superiores [13].

Vários estudos têm evidenciado que o TMR é uma intervenção eficaz e segura em várias populações [36-39]. Porém, em pacientes com AOS, o TMR tem apresentado resultados incertos quanto à sua efetividade [13,40] e pouco se tem relatado sobre sua segurança [4,13]. Assim, delineamos esta revisão sistemática para avaliar a efetividade e segurança do TMR no tratamento de pacientes com AOS.

Métodos

Tipo de estudo

Este é um protocolo de revisão sistemática prévia que foi relatado conforme as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) para protocolo (PRISMA-P) [41]. A Revisão será conduzida de acordo com as recomendações metodológicas do *Cochrane Handbook* [42] e será relatada seguindo as recomendações do PRISMA [43].

Aspectos éticos e local da pesquisa

O protocolo da revisão foi registrado na Plataforma Prospero (CRD42018096980). Este estudo será conduzido na Universidade Federal do Amapá (UNIFAP), no curso de graduação em Fisioterapia, Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde.

Critérios de elegibilidade

Tipos de estudos incluídos

Incluiremos ensaios clínicos controlados randomizados (ECR) publicados em texto completo ou apenas em resumo.

Tipos de participantes

Indivíduos com idade maior ou igual a 18 anos, com AOS diagnosticados de acordo com o teste de polissonografia ou por monitorização cardiorrespiratória portátil

para teste de apneia do sono em casa. Excluiremos estudos com participantes diagnosticados com lesão da medula espinhal ou doença neuromuscular.

Tipos de intervenções

Estudos que avaliaram os efeitos do TMR no tratamento de pacientes com AOS, sem limitação de tempo de intervenção, no ambiente hospitalar e ambulatorial.

Tipos de comparações

Iremos considerar como comparação ao grupo tratamento: grupo placebo, *sham-training* (treinamento simulado), outras terapias ou outras comparações nas quais o efeito do TMR possa ser avaliado exclusivamente, como por exemplo, TMR + CPAP versus CPAP sozinha.

Conduziremos comparações separadas para cada tipo de treinamento (TMI ou TME), conforme a seguir:

- TMI versus sham ou controle inativo
- TME versus sham ou controle inativo
- TMI versus outras intervenções (com ou sem sham)
- TME versus outras intervenções (com ou sem sham)
- TMI + outras intervenções versus outras intervenções (com ou sem sham)
- TME + outras intervenções versus outras intervenções (com ou sem sham)

Medidas de desfechos

Desfechos primários

- Índice de apneia-hipopneia (IAH): definido como o número de episódios de apneia ou hipopneia por hora de sono, coletado por meio do exame de polissonografia, ventilador noturno ou por monitorização cardiorrespiratória portátil.
- Mortalidade cardiovascular e cerebrovascular.
- Efeitos adversos graves: qualquer ocorrência indesejável relacionada à intervenção que ameace a vida, ou que requeira hospitalização ou resulte em incapacidade persistente ou significativa.

Desfechos secundários

- Qualidade do sono: medido por uma ferramenta validada, como por exemplo, índice de qualidade do sono de Pittsburgh (PSQI) ou com qualquer instrumento validado e reconhecido que possa ser replicado. Avaliaremos a qualidade geral do sono, assim como os seguintes aspectos do sono separadamente:

* Eficiência do sono

* Sonolência e disfunção diurnas

- Endurance e força muscular respiratória: mensurado através da pressão inspiratória máxima ($PI_{m\acute{a}x}$) e pressão expiratória máxima ($PE_{m\acute{a}x}$) por meio de um medidor de pressão bucal ou com qualquer instrumento validado e que possa ser replicado.

- Mortalidade geral: definido como o número de mortes ocorridas por qualquer causa nos estudos primários.

- Qualidade de vida: medido por uma ferramenta validada como o questionário Short Form-36 (SF-36) ou com qualquer instrumento validado e replicável.

- Hospitalizações: avaliada pelo número de hospitalizações e tempo de hospitalização.

- Aderência ao treinamento: definido como a quantidade de exercício concluído dividido pela quantidade de exercício prescrito.

- Função pulmonar: volume expiratório forçado em um segundo (VEF1) relatado como L ou% do previsto, capacidade vital forçada (CVF) relatada como L ou% do previsto, índice de depuração pulmonar (LCI), capacidade pulmonar total (CPT), capacidade residual funcional (CRF), fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% do volume expiratório (FEF25-75), volume de reserva expiratória, avaliados por teste espirométrico ou qualquer outro instrumento validado, reconhecido e que possa ser replicado.

- Capacidade funcional e capacidade para o exercício: avaliados por meio de testes cardiopulmonares (por exemplo, teste anaeróbico de Wingate (WaNT) e protocolos de teste máximo incremental), outros testes de capacidade para o exercício (por exemplo, testes de caminhada de seis e 12 minutos; teste sentar para levantar; teste do degrau de três minutos) ou qualquer outro teste validado, reconhecido e replicável.

- Função cognitiva, medida por escalas validadas como o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)

- Parâmetros fisiológicos: saturação de oxigênio, frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica avaliados com qualquer outro instrumento validado e que possa ser replicado.

- Efeitos adversos não graves: náusea, vômito, cefaleia, tontura, síncope ou qualquer evento relatado no estudo primário.

Os resultados serão avaliados em todos os pontos de tempo relatados em estudos primários. Reuniremos dados em diferentes prazos: muito curto prazo (até um mês) curto prazo (de um a três meses), médio prazo (de três meses a um ano) e longo prazo (mais de um ano). Se um estudo reportar dados em múltiplos pontos do tempo, utilizaremos o dado do último ponto do tempo mais próximo dos prazos de interesse deste protocolo (ex: um estudo relata dados de 4, 5 e 6 semanas, utilizaremos os dados de 6 semanas para considerá-lo dado de curto prazo em nossa análise).

Procedimento de coleta

Estratégia de busca na literatura

Realizaremos buscas sensíveis (tabela I), com o uso de termos e descritores relevantes pré-especificados, sem limitação de ano de publicação ou idioma, nas seguintes bases de dados:

- * Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) via Pubmed;
- * Excerpta Medica dataBASE (Embase) via Elsevier;
- * Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) via Cochrane Library;
- * Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) via Portal da Biblioteca Virtual em Saúde,e;
- * Physiotherapy Evidence Database (PEDro).

Também serão analisadas as listas de referência de publicações relevantes. Além disso, para identificar estudos publicados recentemente, em andamento e não publicados, realizaremos buscas em plataformas de ensaios clínicos como a base de dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), a *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) (<https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/the-ictrp-search-portal>) que inclui o registro de diferentes websites como o ClinicalTrials.gov, base amplamente utilizada no Brasil e também inclui o registro brasileiro (REBEC). Contudo, optou-se também por uma busca direta no ClinicalTrials.gov para identificar eventuais registros não incluídos no momento da busca no ICTRP, uma vez que pode haver ligeira diferença no período de indexação de registros entre essas duas plataformas. Também consultaremos resumos publicados em anais de congresso, com o Congresso Brasileiro de Fisioterapia Respiratória nos Distúrbios Respiratórios do Sono (SONOFIR), Congresso da Associação Brasileira do Sono e o Simpósio Internacional de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva (SIFR). E por fim, entraremos em

contato com os autores dos estudos primários para identificar estudos adicionais potencialmente importantes para esta revisão e solicitar informações adicionais quando necessário.

Tabela 1 – Estratégias de buscas da revisão sistemática

Base de dados	Estratégia de busca
MEDLINE via Pubmed	#1 "Sleep Apnea Syndromes"[Mesh] OR "Sleep Apnea, Obstructive"[Mesh] OSA OR OSAHS OR SHS OR SAHS OR hypopnea* OR hypopnoea* OR Sleep-Disordered Breathing OR sleep* apnoea* or sleep* apnea* OR nocturnal apnea* OR nocturnal apnoea* #2 "Breathing Exercises"[Mesh] OR Inspirat* OR expirat* OR respirat* exercis* OR respirat* musc* OR respirat* train* OR ventilat* exercis* OR ventilat* musc* OR ventilat* train* OR breath* exercis* OR breath* musc* OR breath* train* OR IMT or RMT or EMST OR EMT OR threshold OR resist* load* OR resist* device* OR powerbreath* #3 (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])) #4 #1 AND #2 AND #3
Excerpta Medica dataBASE (Embase) via Elsevier	#1 'sleep disordered breathing'/exp OR 'sleep-disordered breathing' OR 'sleep disordered breathing' OR 'nocturnal apnea*' OR 'nocturnal apnoea*' OR 'sleep apnea*' OR 'sleep apnoea*' OR OSA OR OSAS OR OSAHS OR SHS OR SAHS OR SAOS OR hypopnea* OR hypopnoea* #2 'breathing exercise'/exp OR Inspirat* OR expirat* OR 'respirat* exercis*' OR 'respirat* musc*' OR 'respirat* train*' OR 'ventilat* exercis*' OR 'ventilat* musc*' OR 'ventilat* train*' OR 'breath* exercis*' OR 'breath* musc*' OR 'breath* train*' OR IMT or RMT or EMST OR EMT OR threshold OR 'resist* load*' OR 'resist* device*' OR powerbreath* #3 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR (random* OR factorial* OR crossover* OR cross NEXT/1 over* OR placebo* OR doubl* NEAR/1 blind* OR singl* NEAR/1 blind* OR assign* OR allocat* OR volunteer*):de,ab,ti #4 #1 AND #2 AND #3 #5 #4 AND [embase]/lim
CENTRAL via Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Sleep Apnea, Obstructive] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Sleep Apnea Syndromes] explode all trees #3 OSA OR OSAHS OR SHS OR SAHS OR hypopnea* OR hypopnoea* OR Sleep-Disordered Breathing OR sleep* apnoea* or sleep* apnea* OR nocturnal apnea* OR nocturnal apnoea* #4 {OR #1-#3} #5 MeSH descriptor: [Breathing Exercises] explode all trees #6 Inspirat* OR expirat* OR respirat* exercis* OR respirat* musc* OR respirat* train* OR ventilat* exercis* OR ventilat* musc* OR ventilat* train* OR breath* exercis* OR breath* musc* OR breath* train* OR IMT or RMT or EMST OR EMT OR threshold OR resist* load* OR resist* device* OR powerbreath* #7 {OR #5-#6} #11 #4 AND #10 Filter: in Trials
Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) via Virtual Library of Health	mh:"Síndromes da Apneia do Sono" OR mh:"Apneia Obstrutiva do Sono" OR hipopneia* OR (distúrbios respiratórios do sono) OUR (apneia do sono) OR (apneia notuma) OR AOS OR SAHS OR SAOS OR SAHS OR mh:C08.618.085.852.850\$ OR mh:C08.618.085.852\$ OR mh:C10.886.425.800.750\$ OR mh:C08.618.085.852.850\$ OR mh:C10.886.425.800.750.850\$ AND mh:"Exercícios Respiratórios" OR Inspiratório* OR expiratório* OR inspiraç* OR expiraç* OR (exercício* respira*) OR (musc* respira*) OR (trein* respira*) OR (musc* ventilatóri*) OR TMR OR TMI OR TME OR threshold OR (carga resist*) OR (dispositivo* resist*) OR powerbreath* OR mh:E02.190.525.186\$ OR mh:E02.779.474.124\$
Physiotherapy Evidence Database (PEDro)	Advanced Search: Method: Clinical trial. Abstract & Title: "obstructive sleep" Filter: Method: Clinical Trial
Clinicaltrials.gov	Advanced Search: Condition: "obstructive sleep" Intervention/treatment: "muscle training"

Seleção dos estudos

Dois autores (A.S.S) e (A.C.P.N.P) totalmente independentes realizarão a seleção dos estudos, com base nos critérios de elegibilidade pré-especificados. Inicialmente, serão excluídos os estudos que foram indexados em mais de uma base de dados (duplicados). No caso de haver relatos com os mesmos participantes, mas com diferentes medidas de desfechos ou usando diferentes tempos de acompanhamento, ambos os relatos serão incluídos, porém os dois relatos serão considerados como partes de apenas um estudo. Após a análise de potenciais duplicatas, será realizada a avaliação com base nos títulos e resumos e, por fim, a leitura dos textos completos para análise mais aprofundada. As discordâncias entre os autores quanto à inclusão dos estudos serão resolvidas por um terceiro revisor (A.P.R.). Para otimizar o processo de seleção, utilizaremos o aplicativo Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>) [44]. Os resultados relacionados ao processo de seleção dos estudos serão apresentados em um fluxograma, conforme recomendação PRISMA (Figura 1).

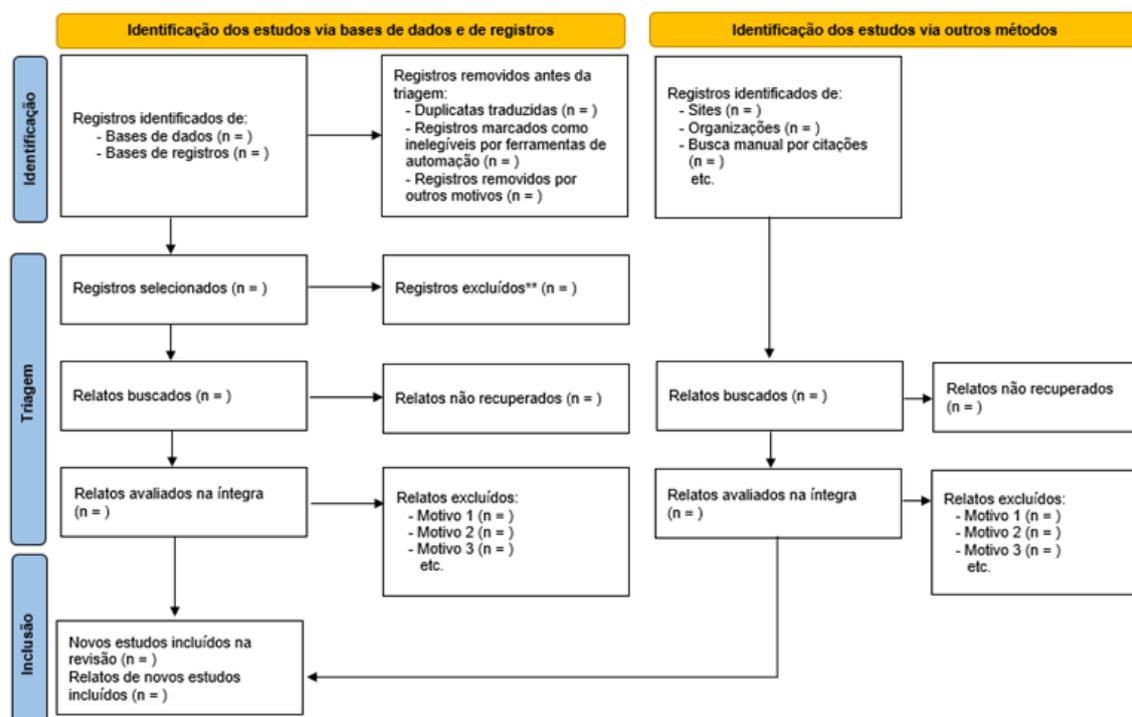


Figura 1 - Fluxograma da revisão sistemática

Extração e gerenciamento dos dados

Para extração dos dados dos estudos incluídos será utilizada uma planilha no software Microsoft Excel 365. Dois autores (A.S.S.) e (A.C.P.N.P) de forma

independente farão a extração dos seguintes dados: 1) Detalhes a respeito da identificação (título, autores, local e data de realização do estudo) do estudo; Métodos (desenho do estudo, duração total do estudo, cenário do estudo (Ex: hospitalar, ambulatorial); 2) Participantes: número de participantes que foram randomizados, idade, faixa etária, sexo, gravidade da doença, comorbidades, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e critérios de exclusão; 3) Intervenções: tipo de intervenção (treinamento muscular inspiratório ou expiratório); detalhes do treinamento: (equipamento, parâmetros, duração, intensidade e frequência); detalhes da intervenção do grupo comparador e intervenções concomitantes; 4) Resultados: desfechos primários e secundários especificados, coletados e efetivamente relatados, pontos de tempo coletados e relatados, número de participantes perdidos/não avaliados para cada desfecho, método para lidar com dados de participantes faltantes (ex: análise por protocolo ou por intenção de tratar) e número de participantes analisados 5) Notas: ocorrência de financiamento para o estudo e conflitos de interesse potenciais dos autores do estudo. Divergências ou desacordos serão resolvidos por um terceiro autor (A.P.R.). Na ausência de informações ou informações incompletas, os autores dos estudos serão contatados.

Considerando a viabilidade de realizar uma metanálise, também serão extraídos do grupo intervenção e grupo controle os seguintes dados: o número de participantes randomizados, analisados e relatados. Para desfechos contínuos pré-especificados neste protocolo (IAH, qualidade do sono, força muscular respiratória, qualidade de vida, função pulmonar, capacidade funcional, função cognitiva e parâmetros fisiológicos), médias ou medianas, desvios-padrão, erro padrão, intervalos de confiança (IC), ou qualquer outra medida de variabilidade disponível no estudo, avaliada pré e/ou pós intervenção. Para os desfechos dicotômicos (mortalidade cardiovascular e cerebrovascular, efeitos adversos graves, mortalidade geral, hospitalização, aderência ao treinamento e efeitos adversos não graves) serão extraídos: número de participantes randomizados e avaliados em cada grupo e número de eventos ocorridos em cada grupo.

Avaliação do rigor metodológico e da certeza da evidência

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos será realizada por dois autores independentes (A.S.S.) e (A.C.P.N.P.) por meio da ferramenta elaborada pela Cochrane, denominada de risco de viés 2.0 (Risk of bias - ROB 2.0) [42]. As discordâncias serão resolvidas em consenso ou, se necessário, por um terceiro revisor (A.P.R.). Os seguintes domínios serão avaliados: viés decorrente do processo de

randomização, viés devido a desvios das intervenções pretendidas, viés devido à falta de dados de desfechos, viés na mensuração do desfecho, viés na seleção do resultado relatado e viés geral do estudo. Cada domínio será julgado como: baixo risco de viés, alto risco de viés ou alguma preocupação quanto ao risco de viés. Entraremos em contato com os autores dos estudos para esclarecer qualquer informação pouco clara ou ausente a respeito dos domínios avaliados [45].

Usaremos o Sistema de *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* [45] para classificar a certeza de evidência. Para alcançar esse objetivo, iremos considerar fatores que podem diminuir a certeza na evidência: (i) o risco geral de viés dos estudos incluídos; (ii) a indireção das evidências; (iii) a inconsistência dos resultados; (iv) a precisão das estimativas; e (v) o risco de viés de publicação. Também avaliaremos três fatores que podem elevar a certeza da evidência, que são: (i) elevada magnitude de efeito; (ii) fatores de confusão residuais; e (iii) gradiente dose-resposta. A avaliação do risco de viés e da certeza da evidência serão realizadas por dois avaliadores de forma independente (A.S.S e A.C.P.N.P) e as eventuais discordâncias serão resolvidas mediante análise de um terceiro examinador (A.P.R.). O software GRADE profiler, disponível online (<https://gdt.grade.pro.org/app/>), será usado para resumir nossos julgamentos sobre a certeza das evidências para cada desfecho principal. Conforme recomendação da Cochrane, o julgamento e motivos para o julgamento serão apresentados em uma tabela contendo os principais achados para 7 dos desfechos avaliados, no ponto do tempo mais prolongado disponível:

1. Índice de Apneia e Hipopneia
2. Mortalidade cardiovascular e cerebrovascular
3. Efeitos adversos graves
4. Qualidade do sono
5. Força muscular inspiratória
6. Capacidade Vital Forçada
7. Mortalidade geral

Análise estatística

Na condição de no mínimo dois estudos apresentarem homogeneidade suficiente quanto aos participantes, intervenções e desfechos avaliados, iremos agrupar os seus resultados em metanálises. Se porventura os dados forem insuficientes para serem inseridos em uma metanálise, entraremos em contato com os autores dos estudos para solicitar o acesso aos dados faltantes. Se os dados forem insuficientes

mesmo após o contato com o autor, os resultados do estudo serão resumidos apenas em síntese narrativa.

Quando for possível a realização de metanálises, agruparemos dados utilizando o método do inverso da variância e o modelo de efeitos aleatórios no software Review Manager 5.4 [46]. Quando possível, as variáveis contínuas serão resumidas através da diferença de médias (pós e pré-intervenção) com IC de 95%. Na ausência de resultados relatados como diferenças de médias, ou na ausência de boa correlação entre as medidas dos indivíduos, utilizaremos os dados relatados após a intervenção. Se estudos utilizarem instrumentos de medidas diferentes para avaliar desfechos contínuos, agruparemos os dados reportando-os como diferenças de médias padronizadas. As variáveis dicotômicas serão sumarizadas usando risco relativo (RR) com IC de 95%. Para os desfechos dicotômicos, usaremos participantes, em vez de eventos, como unidade de análise (ou seja, número de participantes com um ou mais eventos adversos, em vez de número de eventos adversos por participante).

Se dados ajustados estiverem disponíveis (ANCOVA ou ANOVA), priorizaremos o uso destes dados. Sempre que disponível, também priorizaremos o uso de dados por intenção de tratar em vez de dados de análises por protocolo.

Para estimar a heterogeneidade entre os estudos em cada metanálise, utilizaremos a estatística I^2 . Se a heterogeneidade for significativa ($I^2 > 50\%$), exploraremos as fontes de heterogeneidade em análises de subgrupos ou de sensibilidade conforme recomendado pelo Manual Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenções [42]. Se houver ligeira heterogeneidade clínica ou metodológica, também investigaremos as fontes de heterogeneidade por meio de análises de subgrupos ou de sensibilidade. Para análise de subgrupos, consideraremos: gravidade da AOS - AHI > 30 /hora versus ≤ 30 /hora [47], idade > 60 anos versus ≤ 60 anos (LONGEVIDADE, 2019) e tipo de TMR (força - alta intensidade e poucas repetições: carga/ajuste $> 70\%$; endurance - baixa intensidade e muitas repetições: carga/ajuste $> 30\%$). Faremos análises de sensibilidade retirando das metanálises estudos com alto risco de viés geral. No caso de no mínimo 10 estudos serem incluídos em uma metanálise, será avaliado o risco de viés de publicação por meio da análise do gráfico de funil e do teste de Egger no software R (<https://www.r-project.org/>) [48].

Quando houver um estudo com mais de dois grupos, incluiremos apenas os braços relevantes. Se houver duas comparações de interesse em um estudo com mais de dois grupos (por exemplo, TMI A (resistência) versus sham e TMI B (força) versus sham), combinaremos os braços ativos (ex: TMI A e TMI B) ou reduziremos pela metade o grupo controle para evitar dupla contagem.

Resultados esperados

O presente estudo propõe-se a realizar uma revisão sistemática investigando os efeitos do TMR em pacientes com AOS e, se possível, reunir os dados em metanálises para reduzir a probabilidade de erro tipo 2 nas comparações. Uma revisão sistemática foi conduzida previamente incluindo estudos publicados até outubro de 2018 [41] e seus resultados parciais indicaram que o TMR parece ser uma intervenção segura e promissora a ser utilizada nesta população. No entanto, lacunas do conhecimento ainda existem. Os resultados desta revisão ajudarão a esclarecer se novos ECRs foram publicados sobre o assunto e se o TMR - um tratamento alternativo de fácil implementação e baixo custo para pacientes com AOS que não desejam ou não toleram o CPAP - é seguro e pode melhorar desfechos clínicos importantes nestes pacientes.

Possíveis limitações podem ser encontradas como a presença de estudos enviesados ou com amostras pequenas que não possibilitam estimar de forma precisa os efeitos da intervenção. Contudo, a transparência, o rigor metodológico, a avaliação da certeza da evidência para cada desfecho e as extensivas e cuidadosas buscas possibilitarão uma resposta clínica mais segura e confiável, visando esclarecer o efeito do TMR em indivíduos com AOS, fornecendo informações úteis para a tomada de decisão clínica, baseadas na melhor evidência disponível atualmente. Além disso, acredita-se que os resultados desta revisão possam expor lacunas de conhecimento e embasar futuros ensaios clínicos randomizados de alta qualidade sobre o assunto.

Conflitos de interesse

Não há

Fontes de financiamento

Este projeto recebeu o financiamento do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica - PROBIC/UNIFAP

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Sousa AS, Pinto ACPN; *Redação do manuscrito:* Sousa AS, Rocha AP, Tavares DRB, Osaki JEF, Santana MVA, Pinto ACPN; *Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante:* Sousa AS, Rocha AP, Tavares DRB, Osaki JEF, Santana MVA, Pinto ACPN.

Referências

1. McArdle N, Ward S V., Bucks RS, Maddison K, Smith A, Huang R-C, et al. The prevalence of common sleep disorders in young adults: a descriptive population-based study. *Sleep* 2020;43(10):1-11. doi: 10.1093/sleep/zsaa072
2. Mendonca F, Mostafa SS, Ravelo-Garcia AG, Morgado-Dias F, Penzel T. A review of obstructive sleep apnea detection approaches. *IEEE J Biomed Heal Informatics* 2019;23(2):825-37. <https://doi.10.1109/JBHI.2018.2823265>

3. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev* 2017;34:70-81. doi: 10.1016/j.smrv.2016.07.002
4. Lin H-Y, Chang C-J, Chiang C-C, Su P-L, Lin C-Y, Hung C-H. Effects of a comprehensive physical therapy on moderate and severe obstructive sleep apnea- a preliminary randomized controlled trial. *J Formos Med Assoc* 2020;119(12):1781-90. doi: 10.1016/j.jfma.2020.01.011
5. Miller MA, Cappuccio FP. A systematic review of COVID-19 and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2021;55:101382. doi: 10.1016/j.smrv.2020.101382
6. Rashid NHA, Zaghi S, Scapuccin M, Camacho M, Certal V, Capasso R. The Value of oxygen desaturation index for diagnosing obstructive sleep apnea: a systematic review. *Laryngoscope* 2021;131(2):440-7. doi: 10.1002/lary.28663
7. Collen J, Lettieri C, Wickwire E, Holley A. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease, a story of confounders! *Sleep Breath* 2020;24(4):1299-313. doi: 10.1007/s11325-019-01945-w
8. Garbarino S, Bardwell WA, Guglielmi O, Chiorri C, Bonanni E, Magnavita N. Association of anxiety and depression in obstructive sleep apnea patients: a systematic review and meta-analysis. *Behav Sleep Med* 2020;18(1):35-57. doi: 10.1080/15402002.2018.1545649
9. Alomri RM, Kennedy GA, Wali SO, Ahejaili F, Robinson SR. Differential associations of hypoxia, sleep fragmentation, and depressive symptoms with cognitive dysfunction in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2021;44(4):1-9. doi: 10.1093/sleep/zsaa213
10. Evans EC, Sulyman O, Froymovich O. The goals of treating obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Clin North Am* 2020;53(3):319-28. doi: 10.1016/j.otc.2020.02.009
11. Carvalho TM da CS, Soares AF, Climaco DCS, Secundo IV, Lima AMJ de. Correlation of lung function and respiratory muscle strength with functional exercise capacity in obese individuals with obstructive sleep apnea syndrome. *J Bras Pneumol* 2018;44(4):279-84. doi: 10.1590/s1806-37562017000000031
12. Jen R, Orr JE, Gilbertson D, Fine J, Li Y, Wong D, et al. Impact of obstructive sleep apnea on cardiopulmonary performance, endothelial dysfunction, and pulmonary hypertension during exercise. *Respir Physiol Neurobiol* 2021;283:103557. doi: 10.1016/j.resp.2020.103557
13. Erturk N, Calik-Kutukcu E, Arikan H, Savci S, Inal-Ince D, Caliskan H, et al. The effectiveness of oropharyngeal exercises compared to inspiratory muscle training in obstructive sleep apnea: A randomized controlled trial. *Hear Lung* 2020;49(6):940-8. doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.07.014
14. Marillier M, Gruet M, Baillieul S, LE Roux Mallouf T, Wuyam B, Tamisier R, et al. Neuromuscular dysfunction and cortical impairment in sleep apnea syndrome. *Med Sci Sports Exerc* 2018;50(8):1529-39. doi: 10.1249/mss.0000000000001625

15. Grigoriadis K, Efstathiou I, Dimitriadis Z, Konstantopoulou G, Grigoriadou A, Vasileiadis G, et al. Handgrip force and maximum inspiratory and expiratory pressures in critically ill patients with a tracheostomy. *Am J Crit Care* 2021;30(2):e48-53. doi: 10.4037/ajcc2021248
16. Andrade FMD, Pedrosa RP. The role of physical exercise in obstructive sleep apnea. *J Bras Pneumol* 2016;42(6):457–64. doi: 10.1590/S1806-37562016000000156
17. Taveira KVM, Kuntze MM, Berretta F, de Souza BDM, Godolfim LR, Demathe T, et al. Association between obstructive sleep apnea and alcohol, caffeine and tobacco: A meta-analysis. *J Oral Rehabil* 2018;45(11):890-902. doi: 10.1111/joor.12686
18. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Puppo H, Cabrera-Aguilera I, Otto-Yáñez M, Rosales-Fuentes J, et al. Effects of exercise in patients with obstructive sleep apnoea. *Clocks & Sleep* 2021;3(1):227-35. doi: 10.3390/clockssleep3010013
19. Salman LA, Shulman R, Cohen JB. Obstructive Sleep apnea, hypertension, and cardiovascular risk: epidemiology, pathophysiology, and management. *Curr Cardiol Rep* 2020;22(2):6. doi: 10.1007/s11886-020-1257-y
20. Deflandre E, Gedom A, Lamarque C, Bertrand B. Understanding pathophysiological concepts leading to obstructive apnea. *Obes Surg* 2018;28(8):2560-71. doi: 10.1007/s11695-018-3325-6
21. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical Practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2017;13(03):479-504. doi: 10.5664/jcsm.6506
22. Li Y, Wang Y. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome as a novel potential risk for aging. *Aging Dis* 2021;12(2):586. doi: 10.14336/AD.2020.0723
23. Mohamed AS, Sharshar RS, Elkolaly RM, Serageldin SM. Upper airway muscle exercises outcome in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2017;66(1):121-5. doi: 10.1016/j.ejcdt.2016.08.014
24. Chang H, Chen Y, Du J. Obstructive sleep apnea treatment in adults. *Kaohsiung J Med Sci* 2020;36(1):7-12. doi: 10.1002/kjm2.12130
25. Xia F, Sawan M. Clinical and research solutions to manage obstructive sleep apnea: a review. *Sensors (Basel)* 2021;21(5):1784. doi: 10.3390/s21051784
26. Ng JH, Yow M. Oral appliances in the management of obstructive sleep apnea. *Sleep Med Clin* 2020;15(2):241-50. doi: 10.1016/j.jsmc.2020.02.010
27. Mendelson M, Bailly S, Marillier M, Flore P, Borel JC, Vivodtzev I, et al. Obstructive sleep apnea syndrome, objectively measured physical activity and exercise training interventions: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* 2018;9. doi: 10.3389/fneur.2018.00073
28. Wong A-M, Barnes HN, Joosten SA, Landry SA, Dabscheck E, Mansfield DR, et al. The effect of surgical weight loss on obstructive sleep apnoea: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2018;42:85–99. doi: 10.1016/j.smrv.2018.06.001

29. Gao Y-N, Wu Y-C, Lin S-Y, Chang JZ-C, Tu Y-K. Short-term efficacy of minimally invasive treatments for adult obstructive sleep apnea: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Formos Med Assoc* 2019;118(4):750-65. doi: 10.1016/j.jfma.2018.02.008
30. Hargens TA, Martin RA, Strosnider CL, Giersch GEW, Womack CJ. Obstructive sleep apnea negatively impacts objectively measured physical activity. *Sleep Breath* 2019;23(2):447–54. doi: 10.1007/s11325-018-1700-0
31. Lin H-C, Chiang L, Ong J, Tsai K, Hung C, Lin C. The effects of threshold inspiratory muscle training in patients with obstructive sleep apnea: a randomized experimental study. *Sleep Breath*. 2020 Mar 21;24(1):201-9. doi: 10.1007/s11325-019-01862-y
32. Nóbrega-Júnior JCN, Andrade AD, Andrade EAM de, Andrade MDA, Ribeiro ASV, Pedrosa RP, et al. Inspiratory muscle training in the severity of obstructive sleep apnea, sleep quality and excessive daytime sleepiness: a placebo-controlled, randomized trial. *Nat Sci Sleep* 2020;12:1105-13. doi: 10.2147/nss.s269360
33. Kuo Y-C, Song T-T, Bernard JR, Liao Y-H. Short-term expiratory muscle strength training attenuates sleep apnea and improves sleep quality in patients with obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 2017;243:86-91. doi: 10.1016/j.resp.2017.05.007
34. Hanif U, Leary E, Schneider L, Paulsen R, Morse AM, Blackman A, et al. Estimation of apnea-hypopnea index using deep learning on 3-d craniofacial scans. *IEEE J Biomed Heal Informatics* 2021;25(11):4185-94. doi: 10.1109/JBHI.2021.3078127
35. Ulubay G. Solunum kas fizyolojisi ve kas gücü ölçümü. *Toraks Cerrahisi Bul* 2017;10(1):37–46. doi: 10.5578/tcb.2017.006
36. Azambuja ACM, Oliveira LZ, Sbruzzi G. Inspiratory muscle training in patients with heart failure: what is new? systematic review and meta-analysis. *Phys Ther* 2020;100(12):2099-109. doi: 10.1093/ptj/pzaa171
37. Seixas MB, Almeida LB, Trevizan PF, Martinez DG, Laterza MC, Vanderlei LCM, et al. Effects of inspiratory muscle training in older adults. *Respir Care* 2020;65(4):535-44. doi: 10.4187/respcare.06945
38. Shei R-J. Recent advancements in our understanding of the ergogenic effect of respiratory muscle training in healthy humans: a systematic review. *J Strength Cond Res* 2018;32(9):2665-76. doi: 10.1519/jsc.0000000000002730
39. Yun R, Bai Y, Lu Y, Wu X, Lee S-D. How breathing exercises influence on respiratory muscles and quality of life among patients with COPD? A systematic review and meta-analysis. *Can Respir J* 2021;2021:1-11. doi: 10.1155/2021/1904231
40. Vivodtzev I, Tamisier R, Croteau M, Borel J, Grangier A, Wuyam B, et al. Ventilatory support or respiratory muscle training as adjuncts to exercise in obese CPAP-treated patients with obstructive sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Thorax* 2018;73(7):634-43. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-211152

41. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015;4(1):1. doi: 10.1186/2046-4053-4-1
42. Higgins JPT. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (atualizado em fevereiro de 2021) [Internet] 2021. [cited 2022 Dec 2]. Available from: <http://www.training.cochrane.org/handbook>
43. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:71. doi: 10.1136/bmj.n71
44. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4
45. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328(7454):1490. doi: 10.1136/bmj.328.7454.1490
46. Review Manager (RevMan). Versão 5.3. Copenhagen: Nordic Cochrane Centre, Cochrane. 2020. [Programa de computador]
47. Fagundes SC, Lorenzi-Filho G, Guimarães GM, Magalhães F, Cabral MM et al. Programa saúde Respiratória - apneia do sono. *Soc Bras Pneumol e Tisiol* [cited 2022 Dec 2]. Available from: <https://sbpt.org.br/portal/espaco-saude-respiratoria-apneia-do-sono/>
48. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wiley; 2019. 1–694 p. doi: 10.1002/9781119536604



Este artigo de acesso aberto é distribuído nos termos da Licença de Atribuição Creative Commons (CC BY 4.0), que permite o uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que o trabalho original seja devidamente citado.