

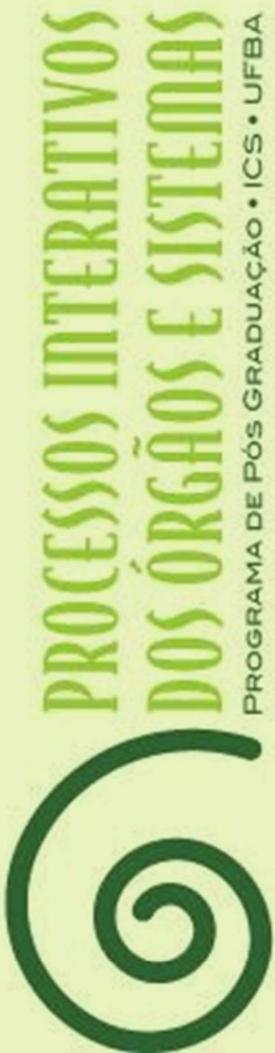
UFBA

Universidade Federal da Bahia  
Instituto de Ciências da Saúde

RENATA BRITO ROCHA LANDEIRO

PREVALÊNCIA DA APNEIA OBSTRUTIVA  
DO SONO NA ASMA E EFEITOS DO  
TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO

Salvador  
2022



**RENATA BRITO ROCHA LANDEIRO**

**PREVALÊNCIA DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO NA ASMA  
E EFEITOS DO TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO**

Tese apresentada ao Programa de Pesquisa e Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, como requisito para obtenção do grau de Doutora em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas.

Orientador: Prof.º Dr. Mansueto Gomes-Neto.

Salvador  
2022

Catálogo de Publicação na Fonte.

Landeiro, Renata Brito Rocha.

Prevalência da apneia obstrutiva do sono na asma e efeitos do treinamento muscular inspiratório / Renata Brito Rocha Landeiro. - 2022. 95 f.: il.

Tese (Doutorado em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas) - Universidade Federal da Bahia, Instituto de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas. Salvador, Brasil, 2022.

Orientador: Prof. Dr. Mansueto Gomes Neto.

1. Apneia obstrutiva do sono. 2. Asma. 3. Prevalência. 4. Exercício. 5. Treinamento muscular respiratório. I. Gomes Neto, Mansueto. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU 616.8-009.836



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
Instituto de Ciências da Saúde



---

**TERMO DE APROVAÇÃO DA DEFESA PÚBLICA DE TESE**

**RENATA BRITO ROCHA LANDEIRO**

**PREVALÊNCIA DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO NA ASMA E EFEITOS DO  
TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO**

**Salvador, Bahia, 21 de dezembro de 2022.**

COMISSÃO EXAMINADORA:

DocuSigned by:  
*Mansueto Gomes Neto*

---

PROF. DR. MANSUETO GOMES NETO (Examinador Interno)

DocuSigned by:  
*Adelmir de Souza Machado*

---

PROF. DR. ADELMIR DE SOUZA MACHADO (Examinador Interno)

DocuSigned by:  
*Fernando Pena Gaspar Sobrinho*

---

PROF. DR. FERNANDO PENA GASPAR SOBRINHO (Examinador Externo)

DocuSigned by:  
*Iza Cristina Salles de Castro*

---

PROFA. DRA. IZA CRISTINA SALLES DE CASTRO (Examinadora Externa)

DocuSigned by:  
*Iura Gonzalez Nogueira Alves*

---

PROFA. DRA. IURA GONZALEZ NOGUEIRA ALVES (Examinadora Externa)

Dedico este estudo aos meus alunos Rebeca, Thalles e Nathalia,  
aos pacientes com distúrbios do sono e os asmáticos graves.

**AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao **Dr. Adelmir Souza-Machado**, pelo aprendizado na ciência e na vida, e ao meu admirado **Dr. Mansueto Gomes-Neto**, pela orientação, acolhimento e apoio.

À **Dra. Cristina Salles**, fonte de inspiração, principalmente na pandemia da COVID-19.

Aos meus ex-alunos, **Thalles Cainã Ferreira Freitas, Nathalia Crisane Souza Silva e Rebeca Conceição Santos**, maiores motivadores deste estudo.

Agradeço, em especial, à **Águida Henriques Leitão** e à professora **Ana Caline Nóbrega**, que acalmaram meu coração no momento que mais precisei.

A minha madrinha, **Milene Amorim**, minha segunda mãe, e **Viveca Amorim**, segunda mãe da minha filha. Agradeço também à querida amiga **Ana Carolina Linhares**, por me mostrar parte do mundo acadêmico.

Agradeço às minhas queridas, **Lorena de Almeida Azi** e a **Aída Gláucia Baruch**, por me ajudarem a entender e identificar o valor das minhas escolhas.

À **Ana Paula Barreto** e à **Isabella Paixão**, duas amadas amigas do coração, sempre presentes em meus pensamentos.

Ao funcionário do Programa de Pós-graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, **Carlos Alberto Dantas Santos**, que tanto se empenhou em ajudar em tudo o que fosse possível.

À querida colega, **Noemi Vieira de Freitas Rios**, pelo carinho de sempre.

À minha Diretora, **Andrea Manso**, por acreditar no meu profissionalismo e me permitir finalizar este desafio, além da colega **Débora Matias**, ex-aluna, doutoranda do PPGPIOS e professora, pela ajuda na finalização dos trabalhos dos nossos alunos.

À **banca examinadora**, por dedicar seu tempo em ler e analisar o meu estudo e contribuir com seu conhecimento através das suas importantes sugestões e correções.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes)**, pelo apoio financeiro.

Por fim, agradeço de coração ao meu marido, **José Luiz da Costa Landeiro**, pelo apoio e compreensão e, aos meus dois filhos amados, **Lucca Rocha Landeiro e Beatriz Rocha Landeiro**, que, no futuro, entenderão a importância desta escolha.



“Hoje é semente do amanhã...  
...Não se desespere não, nem pare de sonhar.  
Nunca se entregue, nasça sempre com as manhãs...  
...Fé na vida. Fé no homem. Fé no que virá.  
Nós podemos tudo, nós podemos mais. Vamos lá fazer o que será.”

*Gonzaguinha*

LANDEIRO, Renata Brito Rocha. **Prevalência da apneia obstrutiva do sono na asma e efeitos do treinamento muscular inspiratório.** 2022. 101f. Tese (Doutorado) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil, 2022.

### RESUMO

A AOS e a asma são duas condições clínicas respiratórias bastante prevalentes em todo o mundo e se sobrepõem com comorbidades semelhantes e fisiopatologia subjacente, o que potencializa as duas condições. **Objetivo:** avaliar a prevalência global da Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) em asmáticos e os efeitos do Treinamento Muscular Inspiratório (TMI) na redução do Índice de Apneia e Hipopneia (IAH), na melhora da espirometria, na otimização da força muscular respiratória, na qualidade de vida e do sono de pacientes com AOS. **Métodos:** realizou-se duas revisões sistemáticas com meta-análise. Pesquisou-se em seis bancos de dados: EMBASE, PUBMED/MEDLINE, Cochrane Library, *Physiotherapy Evidence Database*, Periódicos CAPES e Scielo, desde a data mais antiga disponível até setembro de 2022. Selecionou-se os estudos de coorte e cortes transversais para analisar a prevalência da AOS em asmáticos e ensaios controlados randomizados (ECRs) para avaliar os efeitos do TMI em pacientes com AOS. A qualidade dos estudos de prevalência foi avaliada utilizando a Ferramenta de Avaliação Crítica de Estudos com dados de prevalência do *Joanna Briggs Institute* e a qualidade dos ECRs pela Escala PEDro. Diferenças de médias, diferenças de médias padrão e intervalos de confiança foram calculados. **Resultados:** com relação aos dados da prevalência da AOS em asmáticos, dos 223 artigos inicialmente encontrados, foram avaliados para elegibilidade 7 estudos que incluíram 639 pacientes asmáticos de diferentes gravidades. Duzentos e trinta e nove pacientes asmáticos apresentaram AOS, representando 37,4% da amostra estudada. Artigo 2: nos 14 ECR, observou-se que o TMI melhorou a pressão inspiratória máxima MD (32 cmH<sub>2</sub>O 95% CI: 16,1 a 48,0); a capacidade vital forçada (CVF) DM (8,8% previsto IC 95%: 1,4 a 16,3), reduziu o Índice de Apneia e Hipopneia (IAH) em -2,7 eventos/h (IC 95%: -4,3, -1,1), assim como houve redução nos escores da Escala de Sonolência Excessiva Diurna de Epworth em -4,8 (IC 95%: -9,9, -0,33, na pressão arterial sistólica em -9,7 mmHg (IC 95%: -14,3, -5,0), na pressão arterial diastólica em -5,6 mmHg (IC 95%: -8,8, -2,4) e Índice de Qualidade do sono de Pittsburgh em -2,7 (IC 95%: -3,5, -1,9). Nenhum evento adverso grave foi relatado. **Conclusão geral:** de acordo com os estudos selecionados, pode-se observar que a prevalência mundial da AOS em pacientes com asma é alta. Além disso, vale salientar que, os pacientes com a forma grave da doença demonstraram ter uma maior prevalência de AOS em comparação com pacientes de asma leve a moderada. Observou-se também que o TMI é eficaz no aumento da força muscular inspiratória, na redução do IAH, na qualidade do sono, na otimização da CVF e na redução da pressão arterial. Além disso, a adição de TMI ao exercício convencional pode ser eficaz na melhora da força muscular inspiratória e nos domínios mentais da qualidade de vida em comparação ao exercício convencional isolado em pacientes com AOS. Entretanto, mais estudos são necessários para determinar as dosagens ideais e a duração do efeito.

**Palavras-chave:** Apneia obstrutiva do sono; asma; prevalência; exercício; treinamento muscular respiratório.

LANDEIRO, Renata Brito Rocha. **Obstructive sleep apnea: prevalence in asthma and effects of inspiratory muscle training**. 2022. 101pp. Thesis (PhD in Interactive Processes for Organs and Systems) – Institute of Health Sciences, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil. 2022.

### ABSTRACT

OSA and asthma are two respiratory clinical conditions that are very prevalent worldwide, overlapping with similar comorbidities and underlying pathophysiology, potentiating both conditions. **Objective:** to assess the global prevalence of obstructive sleep apnea (OSA) in asthmatics and the effects of inspiratory muscle training (IMT) in reducing the apnea-hypopnea index (AHI), improving spirometry, optimizing respiratory muscle strength, quality of life and sleep of patients with OSA. **Methods:** two systematic reviews with meta-analysis were performed. Six databases were searched: EMBASE, PUBMED/MEDLINE, Cochrane Library, Physiotherapy Evidence Database, *Periódicos* CAPES and SciELO, from the earliest available date to September 2022. Cohort studies and cross-sectional studies were selected to analyze the prevalence of OSA in asthmatics. Randomized controlled trials (RCTs) were used to assess the effects of IMT in patients with OSA. The quality of prevalence studies was assessed using the Critical Appraisal Tool for Studies with prevalence data from the Joanna Briggs Institute and the quality of RCTs using the PEDro Scale. Mean differences, standard mean differences and confidence intervals were calculated. **Results:** regarding data on the prevalence of OSA in asthmatics, of the 223 articles initially found, 7 studies that included 639 asthmatic patients of different severities were evaluated for eligibility. Two hundred and thirty-nine asthmatic patients had OSA, representing 37.4% of the studied sample. Article 2: In the 14 RCTs, it was observed that IMT improved maximal inspiratory pressure MD (32 cmH<sub>2</sub>O, 95% CI: 16.1 to 48.0); forced vital capacity (FVC) DM (8.8%, predicted 95% CI: 1.4 to 16.3), reduced the Apnea-Hypopnea Index (AHI) by -2.7 events/h (95% CI: -4.3, -1.1), as well as there was a reduction in the Daytime Epworth Sleepiness Scale scores of -4.8 (95% CI: -9.9, -0.33), in systolic blood pressure of -9.7 mmHg (95% CI: -14.3, -5.0), diastolic blood pressure in -5.6 mmHg (95% CI: -8.8, -2.4) and Pittsburgh Sleep Quality Index in -2.7 (95% CI: -3.5, -1.9). No serious adverse events were reported. **Overall conclusion:** according to the selected studies, one can observe that the worldwide prevalence of OSA in patients with asthma is high. In addition, it is worth noting that patients with the severe form of the disease have shown to have a higher prevalence of OSA compared to patients with mild to moderate asthma. It was also observed that IMT is effective in increasing inspiratory muscle strength, reducing AHI, improving quality of sleep, optimizing FVC and lowering blood pressure. Furthermore, adding IMT to conventional exercise may be effective in improving inspiratory muscle strength and mental domains of quality of life compared to conventional exercise alone in patients with OSA. However, further studies are needed to determine optimal dosages and duration of effect.

**Keywords:** Obstructive sleep apnea; Asthma; Prevalence; Exercise; Respiratory muscle training.



## LISTA DE FIGURAS

### ARTIGO 1

**Figura 1.** Fluxograma PRISMA 2020 do processo de busca dos estudos de prevalência de AOS em pacientes com asma..... 37

**Figura 2.** Resultados do estudo de prevalência da apneia obstrutiva do sono em pacientes asmáticos, demonstrados de forma ilustrativa no mapa mundial..... 39

### ARTIGO 2

**Figure 1.** PRISMA 2020 flow diagram of studies Inspiratory muscle training and OSA..... 60

**Figure 1A.** Change in muscle and respiratory – IMT versus control ..... 65

**Figure 2C.** Change in sleep domains – IMT versus control ..... 67

**Figure 3C.** Change in VO<sub>2</sub> Peak and blood pressure – IMT versus control ..... 68

**Figure 4.** Change in MIP and VO<sub>2</sub> Peak – IMT versus control ..... 69

**Figure 5.** Change and mental domain of QOL – IMT versus control..... 70

## LISTA DE TABELAS

### ARTIGO 1

**Tabela 1.** Características dos estudos de prevalência da AOS em asmáticos incluídos: autor, amostra, desenho de estudo, local, tipo de polissonografia, resultados e conclusão..... 38

**Tabela 2.** Ferramenta de Avaliação Crítica de Estudos com dados de prevalência desenvolvida pelo grupo de estudos do *Joanna Briggs Institute* (JBI) ..... 46

### ARTIGO 2

**Table 1.** Study quality Inspiratory muscle training and OSA on the PEDro Scale ..... 61

**Table 2.** Characteristics of included studies Inspiratory muscle training and OSA ..... 62

**Table 3.** Quality of evidence of studies using TMI X Sham-TMI..... 71

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAMS - Associação americana de medicina do sono  
ACQ - *Asthma control questionnaire*  
ATS - *American Thoracic Society*  
AOS - Apneia obstrutiva do sono  
AIO - Aparelho intraoral  
CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior  
CPAP - *Continuous positive airway pressure*  
CVF - Capacidade vital forçada  
DECs - Descritores em Ciências da Saúde  
DRGE - Doença do refluxo gastroesofágico  
ESS - Escala de sonolência de Epworth  
GRADE - *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*  
HAD - Hospitalar de Ansiedade e Depressão  
FEF - Fluxo expiratório forçado  
IAH - Índice de apneia-hipopneia  
REI – Índice de eventos respiratórios  
PSQI - Qualidade do Sono de Pittsburgh  
*JBI - Joanna Briggs Institute*  
LILACS - Literatura Latino-Americano e do Caribe em Ciências da Saúde  
MeSH - *Medical Subject Headings*  
PA - Pressão arterial  
PEDro - *Physiotherapy Evidence Database*  
PEmax – Pressão expiratória máxima  
PFE - Pico de fluxo expiratório  
*PEDro - Physiotherapy Evidence Database*  
PSG - Polissonografia  
PImax - Pressão inspiratória máxima  
CPAP - Pressão positiva contínua nas vias aéreas  
PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-*  
PROSPERO - *Prospective Register of Systematic Reviews*  
SAQ - Questionário de apneia do sono

QB- Questionário de Berlim

ACQ - Questionário de controle da asma

REM - *Rapid eyes movement*

RERA - *Respiratory effort related arousals*

SED - Sonolência excessiva diurna

ACT - Teste de controle da asma

TMI - Treinamento muscular inspiratório

TMR - Treinamento muscular respiratório

TTS - Tempo total de sono

VAS - Vias aéreas superiores

VEF<sub>1</sub> - Volume expiratório forçado no primeiro segundo

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO GERAL</b> .....	<b>15</b>
<b>2 JUSTIFICATIVA GERAL</b> .....	<b>19</b>
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	<b>22</b>
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>24</b>
<b>5 RESULTADOS</b> .....	<b>27</b>
5.1 ARTIGO 1 - PREVALÊNCIA DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO EM PACIENTES ASMÁTICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA .....	27
5.2 ARTIGO 2 - EFFECTS OF INSPIRATORY MUSCLE TRAINING ON SLEEP QUALITY, APNEA AND RESPIRATORY MUSCLE FUNCTION IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA: A SYSTEMATIC REVIEW WITH META- ANALYSIS.....	52
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>81</b>
ANEXO A - FERRAMENTA DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DE ESTUDOS COM DADOS DE PREVALÊNCIA DESENVOLVIDA PELO GRUPO DE ESTUDOS DO JOANNA BRIGGS INSTITUTE (JBI).....	84
ANEXO B - ESCALA PEDRO .....	86
ANEXO C - ÍNDICE DE QUALIDADE DE SONO DE PITTSBURGH - PSQI .....	88
ANEXO D - ESCALA DE SONOLÊNCIA EXCESSIVA DIURNA DE EPWORTH .	91
<b>6 FINANCIAMENTO</b> .....	<b>93</b>

## **INTRODUÇÃO GERAL**

## 1 INTRODUÇÃO GERAL

A Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) e a asma brônquica são distúrbios respiratórios crônicos que causam muito sofrimento aos pacientes e seus parceiros de cama, além de representarem um problema grave de saúde pública mundial subestimado.

Uma atividade que ocupa um terço da vida de todo ser humano, o sono recebeu, até agora, muito menos atenção do que merecia por parte dos profissionais de saúde e formuladores de políticas<sup>1</sup>. Já a asma, uma doença complexa e heterogênea, que afeta todas as faixas etárias, é considerada como responsável por alta morbidade, que leva os pacientes que possuem a forma grave da doença a hospitalizações frequentes, asfixia recorrente e, eventualmente, morte<sup>2-3</sup>, tem recebido mais atenção. Dados recentes mostraram que a prevalência de asma estagnou e até diminuiu em algumas regiões do mundo, apesar de continuar a aumentar em outras áreas do globo terrestre<sup>4</sup>.

Embora abordagens variadas para identificação de casos em diferentes contextos tornem as estimativas epidemiológicas de asma muito difíceis, alguns estudos a identificaram como uma condição respiratória global comum antes da pandemia do novo coronavírus (COVID-19), com prevalência mais alta do que a relatada anteriormente em muitos cenários mundiais<sup>5</sup>.

Muitos fatores de risco têm sido associados à asma e a AOS, e as diferenças nas distribuições desses fatores de risco podem explicar as diferenças na prevalência<sup>4</sup>.

A asma e AOS se sobrepõem com comorbidades e fisiopatologia semelhantes, potencializando as duas condições. Ambas são doenças respiratórias obstrutivas, mas com diferentes mecanismos e anatomia de obstrução. A Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE), a rinosinusite e a obesidade estão associadas às duas condições. A fisiopatologia que conecta essas condições é complexa, com alta probabilidade de a inflamação sistêmica e local desempenharem um papel central nesta sobreposição<sup>6</sup>.

A asma é caracterizada por estreitamento das vias aéreas, devido ao broncoespasmo e inflamação, enquanto o principal sinal da AOS é a obstrução das

vias aéreas superiores durante o sono. Vários estudos têm mostrado que asma e AOS ocorrem simultaneamente e que possuem uma relação bidirecional<sup>2</sup>.

As evidências até o momento apontam que, o uso por longos períodos de corticosteroides inalatórios, comum no asmático grave, ocasiona riscos de atrofia da musculatura orofaríngea, impactando de forma negativa na ação muscular das vias respiratórias, podendo levar ao fechamento total ou parcial das vias aéreas, característica principal da apneia obstrutiva<sup>7-8</sup>.

A elevada frequência de AOS em pacientes com asma grave indica que a identificação e o tratamento da apneia obstrutiva do sono nestes indivíduos podem ser fatores importantes na promoção do controle da asma<sup>9</sup>.

Além da frequente coexistência decorrente de sua alta prevalência e fatores de risco compartilhados, a AOS e a asma apresentam uma interação recíproca em que cada doença impacta a gravidade da outra. Por outro lado, a AOS não diagnosticada ou tratada inadequadamente afeta adversamente o controle da asma, em parte por meio dos efeitos da hipóxia intermitente na inflamação das vias aéreas e na remodelação tecidual<sup>10</sup>.

Com relação ao tratamento, sabe-se que a AOS pode ser tratada, dependendo da condição clínica do paciente, gravidade e da etiologia, de diferentes formas: intervenção cirúrgica, terapia farmacológica, uso de aparelho intraoral (AIO), redução de peso, fonoterapia, uso da pressão positiva contínua nas vias aéreas (*Continuous positive airway pressure* - CPAP), além do treinamento muscular respiratório.

O padrão-ouro para o tratamento da AOS é o uso do CPAP nasal domiciliar para reduzir complicações clínicas, mas sua adesão pode ser baixa, principalmente em casos leves de AOS. Alguns tratamentos de suporte foram propostos para reduzir o Índice de Apneia-Hipopneia (IAH), que inclui atividades físicas aeróbicas, exercícios e, recentemente, treinamento muscular inspiratório específico (TMI) com dispositivo de carga de mola resistiva<sup>11</sup>.

Diante disto, os objetivos deste estudo são avaliar qual a prevalência mundial da apneia obstrutiva do sono em asmáticos, assim como avaliar se o treinamento muscular respiratório reduz o IAH, a pressão arterial e a sonolência excessiva diurna, otimiza a Pressão Inspiratória máxima (PImax), o volume expiratório forçado

no primeiro segundo ( $VEF_1$ ), a capacidade vital forçada (CVF) e a qualidade do sono em pacientes com apneia obstrutiva do sono.

## **JUSTIFICATIVA GERAL**

## 2 JUSTIFICATIVA GERAL

Tendo em vista que, as revisões sistemáticas de prevalência, quando bem delineadas e conduzidas de forma criteriosa, geram resultados com o potencial de orientar gestores e profissionais da saúde no desenvolvimento de políticas específicas para condições que mais acometem e impactam uma determinada população. O objetivo desta pesquisa é trazer dados atualizados acerca da prevalência da AOS em indivíduos com asma, inspirando novas pesquisas de cunho estratégico, a fim de tornar mais eficaz e acessível o tratamento de ambas doenças.

O tratamento padrão-ouro para AOS é o CPAP nasal, sendo a primeira escolha em casos moderados ou graves. No entanto, a adesão ao CPAP pode ser baixa em alguns casos. Outros tratamentos eficazes incluem perda de peso, aparelhos intraorais que mantêm a mandíbula para frente durante o sono, modificação cirúrgica dos tecidos moles da faringe ou esqueleto facial para ampliar as vias aéreas superiores e exercícios.

Nos últimos anos, tratamentos abrangentes que incluem treinamento muscular geral ou específico foram sugeridos para diminuir o índice de apneia-hipopneia na população de pacientes com AOS. Embora o envolvimento dos músculos respiratórios na AOS seja evidente, o efeito do Treinamento Muscular Respiratório (TMR) para melhorar os resultados clínicos permanece inconclusivo. Diante disto, revisar a literatura acerca de outros tratamentos fisioterapêuticos que promovam a redução do IAH, melhora da força muscular, P<sub>I</sub>max e Pressão Expiratória máxima (PE<sub>max</sub>), entre outros marcadores, se faz necessário e justificável.

Do ponto de vista social e científico, a asma brônquica e a AOS são distúrbios respiratórios comuns que podem coexistir. A força dessa associação e também o impacto da AOS nos desfechos clínicos relacionados à asma ainda não estão claramente explicados. Diante disto, esta tese tem também como propósito disponibilizar à comunidade científica e aos profissionais da área da saúde um melhor entendimento em relação as duas comorbidades bastante prevalentes em todo o mundo e a relação entre elas, a eficácia de uma das formas de tratamento

fisioterapêutico, proporcionando aos pacientes e aos profissionais uma melhor abordagem desses aspectos.

Do ponto de vista acadêmico, a pesquisa é justificada, pois contribuirá para a sistematização e institucionalização da pesquisa na Universidade Federal da Bahia para a construção do saber.

Busca também introduzir e/ou disseminar a pesquisa na graduação em Fisioterapia e da comunidade científica, objetivando melhorar a formação dos profissionais que trabalham com estas comorbidades e estimular a produção científica dos novos pesquisadores.

## **OBJETIVOS**

### 3 OBJETIVOS

- Investigar a prevalência global da apneia obstrutiva do sono em indivíduos asmáticos;
- Avaliar se o treinamento muscular inspiratório reduz o Índice de Apneia e Hipopneia (IAH), a pressão arterial e a sonolência excessiva diurna, otimiza a Pressão Inspiratória máxima (P<sub>I</sub>max), a Capacidade Vital Forçada (CVF), o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) e a qualidade do sono e de vida em pacientes com apneia obstrutiva do sono, assim como a eficácia da adição de exercícios de treinamento muscular inspiratório aos exercícios convencionais.

## **METODOLOGIA**

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se duas revisões sistemáticas, uma com meta-análise, seguindo as recomendações presentes no *checklist Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*.

As duas revisões sistemáticas foram protocoladas na *International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO)*, com os números CRD42021285051 e CRD42018092741.

Inicialmente, verificou-se nas duas revisões a existência de estudos duplicados, em seguida, estes foram avaliados por títulos, resumos e, então, realizada a leitura na íntegra. As etapas de seleção dos estudos (leitura de títulos, de resumos e de íntegra de material) foram feitas por dois pesquisadores independentes e a discrepância entre eles foi analisada por um terceiro pesquisador.

As revisões sistemáticas incluíram publicações em todas as línguas encontradas, desde a data mais antiga de publicação até setembro de 2022.

Acrescentou-se a identificação de artigos através da busca manual das referências nos artigos selecionadas previamente, assim como análise de citação e material obtido através de teses e dissertações, literatura cinzenta e anais de congressos.

## **RESULTADOS**

## **ARTIGO 1**

## 5 RESULTADOS

### 5.1 ARTIGO 1 - PREVALÊNCIA DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO EM PACIENTES ASMÁTICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

#### **Prevalência da apneia obstrutiva do sono em pacientes asmáticos: uma revisão sistemática**

A Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) e a asma brônquica são distúrbios respiratórios comuns, graves e bastante prevalentes na população mundial. Apresentam características clínicas e fisiopatológicas semelhantes, podendo coexistir em alguns pacientes. **Objetivo:** investigar a prevalência global da AOS em indivíduos asmáticos. **Metodologia:** trata-se de uma revisão sistemática da literatura. A busca ocorreu em cinco bases de dados: *PubMed/MedLine*, *Scientific Electronic Library Online*, Biblioteca da Literatura Latino-Americano e do Caribe em Ciências da Saúde, *Physiotherapy Evidence Database* e Periódicos CAPES, e foi realizada de julho de 2021 a junho de 2022. Os critérios de elegibilidade foram: estudos de prevalência da AOS em indivíduos asmáticos, utilizando para critério diagnóstico a polissonografia, artigos originais, publicados em todos os idiomas. Não foram incluídos na revisão os estudos que utilizaram questionários de triagem para diagnóstico da AOS e os estudos realizados em crianças ou gestantes. **Resultados:** dos 223 artigos, avaliou-se para elegibilidade 7 estudos. Dos 639 pacientes asmáticos de diferentes gravidades avaliados nos sete estudos, 239 apresentaram AOS, representando 37,4% da amostra. De acordo com a Ferramenta de Avaliação Crítica de Estudos com Dados de Prevalência do *Joanna Briggs Institute*, os estudos incluídos nesta revisão apresentaram boa qualidade metodológica. **Conclusão:** a prevalência mundial da AOS em pacientes com asma é alta. Além disso, vale salientar que, os pacientes com a forma grave da doença demonstraram ter uma maior prevalência de AOS em comparação com pacientes de asma leve a moderada.

Palavras-chave: Asma; Apneia Obstrutiva do Sono; Prevalência.

## INTRODUÇÃO

A Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) é um distúrbio respiratório do sono comum e ao mesmo tempo grave, e tem como característica principal a presença de oclusões totais ou parciais das vias aéreas superiores durante o sono, causando dispneia, hipoxemia e hipercapnia<sup>1</sup>. Concomitantemente, essas características

clínicas e sintomatológicas são bastante similares a uma doença que acomete o sistema respiratório muito prevalente em todo o mundo, a asma brônquica<sup>2</sup>.

A asma, por sua vez, é uma condição complexa e heterogênea, definida por uma inflamação crônica das vias aéreas que está relacionada à hiperresponsividade da musculatura lisa brônquica. Clinicamente, manifesta-se apresentando eventos recorrentes de desconforto respiratório, pressão torácica, tosse e ausculta com sibilos, principalmente à noite ou no início da manhã<sup>3</sup>. Estudos de prevalência publicados recentemente estimaram que mais de 300 milhões de pessoas no mundo possuem asma<sup>4</sup> e 936 milhões de pessoas, apneia obstrutiva do sono<sup>5</sup>.

Nas últimas três décadas, notou-se um aumento de evidências, na quais a AOS estava associada à inflamação<sup>6</sup> e ao aumento da hiperresponsividade brônquica<sup>7</sup> e, ainda, que este distúrbio do sono pode representar de forma independente um fator de risco para exacerbações da asma<sup>8</sup>.

Isto pode ser explicado, uma vez que pacientes com asma grave consomem de forma prolongada altas doses de corticosteroides inalatórios, o que representa um fator de risco para a ocorrência de miopatias nas vias aéreas superiores<sup>9</sup>. Essa miopatia dos músculos da orofaringe compromete a ação dos músculos dilatadores das vias aéreas, que, durante a noite, pode levar a um colapso total ou parcial dessa região anatômica<sup>10</sup>.

Até o momento, alguns estudos observacionais prospectivos individuais tentaram avaliar a prevalência de AOS na asma. Enquanto alguns estudos relataram uma prevalência muito alta de AOS na asma, ou seja, 95,5%<sup>11</sup>, outros relataram uma baixa prevalência de 17,9%<sup>12</sup>. Esses resultados diferentes e a falta de consenso acerca da prevalência de AOS na asma mostram ser um aspecto desafiador para os profissionais de saúde em todo o mundo diagnosticarem, estratificarem e gerenciarem a AOS de forma eficaz.

Diante disto, este estudo complementa a revisão anteriormente publicada em 2018 por Sarah Davies e colaboradores, ao realizar uma revisão sistemática mais abrangente da literatura incluindo publicações recentes que utilizaram a polissonografia como critério diagnóstico para investigar a prevalência mundial da AOS em pacientes com asma<sup>13</sup>.

As revisões sistemáticas de prevalência, quando bem delineadas e conduzidas de forma criteriosa, geram resultados com o potencial de orientar gestores e profissionais da saúde no desenvolvimento de políticas específicas para condições que mais acometem e impactam uma determinada população.

Diante disso, este estudo teve como objetivo avaliar a prevalência da apneia obstrutiva do sono em indivíduos asmáticos. Sendo assim, revisar a literatura acerca da prevalência da apneia obstrutiva do sono em pacientes asmáticos, em diferentes regiões do mundo, traria dados mais atuais e fidedignos, em especial, para otimizar o tratamento e o controle de ambas.

## **METODOLOGIA**

### **Protocolo e registro**

Realizou-se o registro do protocolo da revisão pela *International Prospective Register of Systematic Reviews* – PROSPERO, com o número CRD 42021285051.

Esta revisão sistemática seguiu todas as recomendações presentes no *checklist* PRISMA.

### **Critérios de elegibilidade**

Os critérios de elegibilidade foram: estudos que avaliaram a prevalência de apneia obstrutiva do sono em indivíduos asmáticos, artigos com textos completos e originais, publicados em todos os idiomas.

Não foram incluídos na revisão os estudos realizados em crianças e gestantes e os que não utilizaram a polissonografia como critério diagnóstico para AOS.

A determinação da AOS é embasada no histórico clínico, no exame físico e em testes de registro de sono, tendo como padrão-ouro os achados objetivos da Polissonografia (PSG) realizada em laboratório de sono<sup>14</sup>.

A PSG se refere a um processo sistemático usado para coletar parâmetros fisiológicos durante o sono e é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico e estratificação da gravidade da AOS, pois permite a informação detalhada dos estágios de sono e das anormalidades respiratórias e dos distúrbios respiratórios

relacionados ao sono, que incluem apneia obstrutiva do sono, apneia central do sono e hipoventilação/hipóxia relacionada ao sono<sup>15</sup>.

A polissonografia também pode ser utilizada para avaliar outros distúrbios do sono, incluindo convulsões noturnas, narcolepsia, distúrbio de movimento periódico dos membros e distúrbio comportamental do sono de movimento rápido dos olhos. Com os recentes desenvolvimentos tecnológicos, o teste de apneia do sono em casa pode ser feito para confirmar um diagnóstico em pacientes com alto risco de AOS moderada a grave na ausência de comorbidades médicas ou outros distúrbios do sono suspeitos<sup>16</sup>.

O critério polissonográfico utilizado para avaliar os eventos respiratórios é o Índice de Apneia/Hipopneia (IAH), que é definido como número de apneias obstrutivas e hipopneias obstrutivas por cada hora de sono. De acordo com o índice de apneia e hipopneia, os pacientes são classificados como não apneicos (IAH inferior a 5 eventos/hora de sono) e apneicos (IAH maior ou igual a 5 eventos/hora de sono). A AOS é classificada em leve quando o IAH encontra-se entre 5 e 14,9, o quadro é considerado moderado quando o índice está entre 15 e 29,2 e grave quando maior ou igual a 30<sup>17</sup>.

Dados os desafios clínicos, metodológicos, conceituais e de modelagem no campo da medicina do sono, a polissonografia emergiu como uma ferramenta diagnóstica essencial ao longo do tempo. Tem sido altamente benéfica para a prática clínica ao longo dos anos, graças aos dados que fornece. No entanto, apesar desses desenvolvimentos inovadores relativamente independentes da PSG, a medicina do sono permanece intimamente associada a esta ferramenta diagnóstica essencial para assegurar a presença de distúrbios respiratórios no sono<sup>18</sup>. Devido ao alto custo, dificuldade de realização por tempo e espaço físico apropriado, a polissonografia pode ser realizada de quatro formas, descritas a seguir.

Polissonografia tipo I, completa e supervisionada, é realizada em laboratório de sono e observada por um técnico, utilizando pelo menos 7 canais de sinal: eletroencefalograma (C4-A1, C3-A2, O2-A1 e O1-A2), eletrodos frontais, eletrooculograma, eletromiografia de tibiais anteriores e mento, eletrocardiograma, faixa torácica e abdominal, saturação de oxigênio (através de oxímetro de pulso), cânula oronasal e termistor para medir o fluxo oronasal e um microfone fixado na

região lateral do pescoço que analisa a presença do ronco. “*The Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*”, *American Academy of Sleep Medicine*<sup>19</sup>.

As PSG do tipo II são as mais semelhantes aos exames realizados no laboratório, usando quase todos os parâmetros previamente relatados para diagnóstico, entretanto, são realizadas sem a observação de um técnico.

Já as polissonografias do tipo III, que utilizam aparelhos portáteis (monitor cardiorrespiratório domiciliar), oferecem o mínimo de 4 canais, enquanto o exame objetivo do sono tipo IV consiste no registro noturno contínuo de 1 a 2 canais, sendo um deles obrigatoriamente a oximetria, com ou sem o registro da frequência cardíaca. São principalmente para diagnóstico de distúrbios respiratórios do sono, ainda não sendo utilizadas de forma extensiva<sup>15</sup>.

Estes exames possuem menos canais de análise e possuem um risco grande de resultados não esclarecedores, não sendo indicados para utilização em pesquisas científicas<sup>20</sup>.

## **Fontes de informação**

A busca ocorreu em cinco bases de dados: *PubMed/MedLine*, *EMBASE*, *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, Biblioteca da Literatura Latino-Americano e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Physiotherapy Evidence Database (PEDro)* e Periódicos CAPES, sendo realizada de julho de 2021 a abril de 2022.

## **Busca**

A busca foi realizada por meio da combinação de descritores, incluindo termos do *Medical Subject Headings (MeSH)*, dos Descritores em Ciências da Saúde (DECS) e contrações de descritores.

Utilizou-se três descritores: asma, apneia obstrutiva do sono e prevalência; com seus respectivos *Mesh Terms* e combinações apropriadas para cada Site de Busca.

Os termos usados para estratégia de busca na *PubMed/MEDLINE* foram:

“Asthma” [Mesh] OR (ASTHMA) OR (Asthmas) OR (Bronchial Asthma) OR (Asthma, Bronchial) AND “Sleep Apnea, Obstructive”[Mesh] OR (Apneas, Obstructive Sleep) OR (Obstructive Sleep Apneas) OR (Sleep Apneas, Obstructive) OR (Obstructive Sleep Apnea Syndrome) OR (Obstructive Sleep Apnea) OR (OSAHS) OR (Syndrome, Sleep Apnea, Obstructive) OR (Sleep Apnea Syndrome, Obstructive) OR (Apnea, Obstructive Sleep) OR (Sleep Apnea Hypopnea Syndrome) OR (Syndrome, Obstructive Sleep Apnea) OR (Upper Airway Resistance Sleep Apnea Syndrome) OR (Syndrome, Upper Airway Resistance, Sleep Apnea) AND “Study, Prevalence”[Mesh] OR (Cross Sectional Studies) OR (Cross-Sectional Study) OR (Studies, Cross-Sectional) OR (Study, Cross-Sectional) OR (Cross Sectional Analysis) OR (Analyses, Cross Sectional) OR (Cross Sectional Analyses) OR (Disease Frequency Surveys) OR (Cross-Sectional Survey) OR (Cross Sectional Survey) OR (Cross-Sectional Surveys) OR (Survey, Cross-Sectional) OR (Surveys, Cross-Sectional) OR (Surveys, Disease Frequency) OR (Disease Frequency Survey) OR (Survey, Disease Frequency) OR (Analysis, Cross-Sectional) OR (Analyses, Cross-Sectional) OR (Analysis, Cross Sectional) OR (Cross-Sectional Analyses) OR (Cross-Sectional Analysis) OR (Prevalence Studies) OR (Prevalence Study) OR (Studies, Prevalence), associados a operadores booleanos “AND” entre os descritores e o “OR” entre os *entry terms*, para formar a *string* de busca.

Os termos usados para busca na SCIELO foram:

((Asthma) OR (ASTHMA) OR (Asthmas) OR (Bronchial Asthma) OR (Asthma, Bronchial)) AND ((Sleep Apnea, Obstructive) OR (Apneas, Obstructive Sleep) OR (Obstructive Sleep Apneas) OR (Sleep Apneas, Obstructive) OR (Obstructive Sleep Apnea Syndrome) OR (Obstructive Sleep Apnea) OR (OSAHS) OR (Syndrome, Sleep Apnea, Obstructive) OR (Sleep Apnea Syndrome, Obstructive) OR (Apnea, Obstructive Sleep) OR (Sleep Apnea Hypopnea Syndrome) OR (Syndrome, Obstructive Sleep Apnea) OR (Upper Airway Resistance Sleep Apnea Syndrome) OR (Syndrome, Upper Airway Resistance, Sleep Apnea))

Já os termos usados na busca nas bases de dados *Physiotherapy Evidence Database* (PEDro), Biblioteca da Literatura Latino-Americano e do Caribe em

Ciências da Saúde (LILACS), EMBASE e nos Periódicos CAPES foram: *Asthma AND Obstructive Sleep Apnea AND Prevalence*.

O desfecho principal analisado foi a prevalência da AOS em asmáticos.

### **Seleção dos estudos**

Inicialmente, verificou-se se existiam estudos duplicados, em seguida, foram avaliados por títulos, resumos e, então, a leitura na íntegra. As etapas de seleção dos estudos (leitura de títulos, de resumos e de íntegra de material) foram feitas por dois pesquisadores independentes e a discrepância entre eles foi analisada por um terceiro pesquisador.

A revisão sistemática incluiu publicações em todas as línguas encontradas. Acrescentou-se a identificação de artigos através da busca manual das referências nos artigos selecionadas previamente, assim como análise de citação e material obtido através de teses e dissertações, literatura cinzenta e anais de congressos.

### **Coleta de dados**

A coleta dos dados foi realizada mediante leitura de cada artigo eleito pelos pesquisadores. Ante exposto, através de um consenso entre os pesquisadores, selecionou-se os dados principais e pertinentes que agregariam a este estudo.

### **Qualidade dos estudos**

Para avaliar a qualidade dos estudos, utilizou-se a Ferramenta de Avaliação Crítica de Estudos com Dados de Prevalência. Ela foi criada em 2014 pelo grupo de estudos do *Joanna Briggs Institute* (JBI), na Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Adelaide, na Austrália, e atualizada em 2020.

A Ferramenta de Avaliação Crítica de Estudos com Dados de Prevalência é composta por nove perguntas, chamadas itens, que avaliam desde a estrutura da amostra do estudo incluído, como foi selecionada e calculada, até se o estudo descreveu detalhadamente como o desfecho foi avaliado, se foi avaliado de forma padronizada e com boa taxa de resposta entre os participantes do estudo incluído

na revisão sistemática de prevalência, por fim, se a análise de dados foi realizada em uma parcela suficiente da amostra. Para cada item, os autores atribuíram as respostas para cada estudo incluído, independentemente do desenho, julgando a qualidade metodológica de cada um<sup>21</sup>.

Por tratar-se de uma ferramenta subjetiva, os autores consideraram as pontuações entre 1-3 como de baixa qualidade metodológica, 4-6 como média e 7-9 como de alta qualidade. Sendo assim, contabilizou-se apenas os itens que obtiveram resposta como “SIM” e as respostas “NÃO”, “INCERTO” e “NÃO APLICÁVEL” servirão apenas para critérios de classificação.

## **RESULTADOS**

### **Seleção dos estudos**

Ao total, 223 artigos foram identificados na pesquisa, destes, 208 foram extraídos da base de dados PubMed/MedLine, 2 da Scielo, 4 da LILACS e 8 nos Periódicos CAPES e um estudo foi extraído em um banco de teses e dissertações de um programa de pós-graduação *strictu sensu*. Desse total, 9 eram duplicados, permanecendo 212 selecionados para realizar a triagem. Nenhum artigo foi detectado na base de dados PEDro.

Na etapa seguinte, fez-se a leitura dos títulos e resumos, sendo excluídos com base nos títulos 199 artigos e, na sequência, 4 resumos. Avaliou-se, para elegibilidade, 9 artigos, que foram lidos na íntegra e, por fim, incluídos 7 estudos nesta revisão sistemática, os quais contemplaram os critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos (Figura 1).

### **Características dos estudos**

A descrição dos estudos selecionados nesta revisão, como autores, amostra, local, principais resultados e conclusão, está descrita na Tabela 1. Com relação ao desenho, foram incluídos seis coortes prospectivas e um estudo caso-controle.

A população-alvo envolveu indivíduos adultos asmáticos, independente da gravidade da doença (grave, moderada e leve), com potencial diagnóstico de AOS. As amostras variaram em grupos de 22 a 312 indivíduos. Totalizando 737 indivíduos avaliados para predisposição de apresentar apneia obstrutiva do sono.

Vale salientar que, apenas os estudos de Yigla *et al.*<sup>11</sup>, Salles *et al.*<sup>22</sup> e Al-Lawati *et al.*<sup>2</sup> realizaram cálculo amostral. Os outros estudos não mencionaram se houve realização desta análise.

Resumidamente, os estudos incluídos envolveram inicialmente questionários de triagem: Teste de Controle da Asma (ACT) e o Questionário de Controle da Asma (ACQ), Questionário de Berlim (QB), Questionários do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI), Escala de Sonolência de Epworth (ESS), escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADs), pontuação do Índice de Eventos Respiratórios (REI) e Questionário de Apneia do Sono (SAQ), além de análise cefalométrica para avaliação e coleta de dados, tais como: da qualidade do sono, diagnóstico de asma, gravidade da asma e o risco de AOS. Após as informações supracitadas, todos estudos realizaram a polissonografia como instrumento para o diagnóstico da AOS.

No que diz respeito ao tipo de polissonografia utilizada, instrumento padrão ouro no diagnóstico da AOS, quatro estudos relataram ter avaliado os asmáticos através da polissonografia tipo I<sup>10,22-24</sup>, o grupo de pesquisa de Julien realizou a polissonografia tipo II. Al-Lawati<sup>2</sup> e colaboradores chegaram ao diagnóstico de apneia obstrutiva do sono através da realização da polissonografia tipo III. Por fim, o grupo de Mio, em 2017, não mencionou de que forma foi realizada a polissonografia como critério diagnóstico para AOS. A distribuição de gênero não foi relatada apenas neste estudo<sup>12</sup>. Quanto às variáveis analisadas, alguns estudos dividiram os indivíduos asmáticos por gravidade, outros por controle da doença.

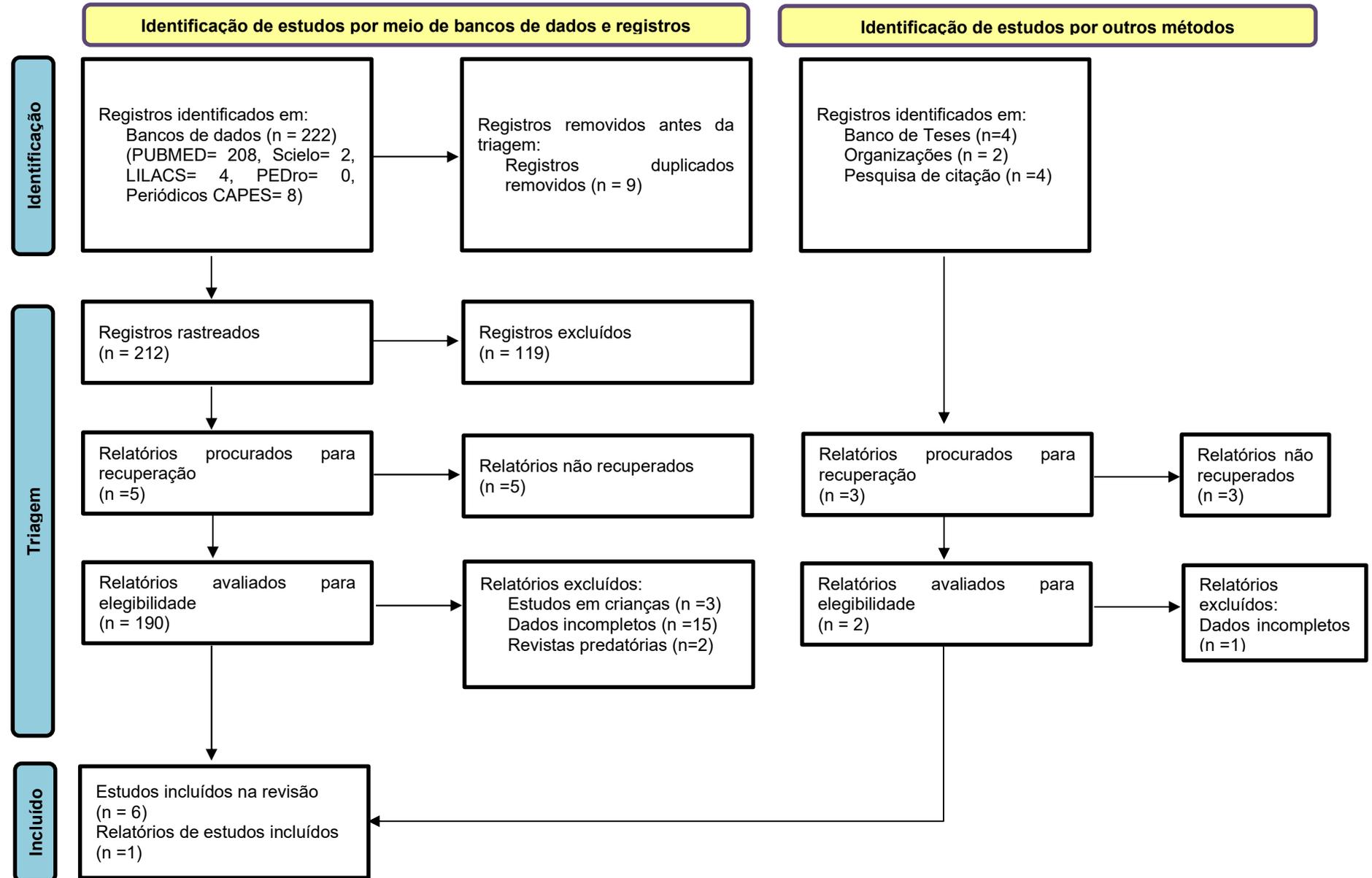
Os estudos de Julien *et al.*<sup>25</sup> e Salles *et al.*<sup>2</sup>, avaliaram a prevalência da AOS diferenciando a gravidade da asma e pacientes sem asma. Já Al-Lawati *et al.*<sup>2</sup> analisaram a prevalência da AOS em grupos de pacientes asmáticos controlados e asmáticos não controlados. Shaarawy<sup>23</sup> apenas avaliou a prevalência da AOS em pacientes com asma não controlada. Guven *et al.*<sup>24</sup> se dedicaram em avaliar a prevalência da AOS em pacientes com asma de difícil tratamento. Mio e

colaboradores relataram a prevalência da AOS em pacientes asmáticos sem especificar a gravidade.

Para análise da qualidade metodológica de cada artigo inserido nesta revisão, utilizou-se a Ferramenta de Avaliação Crítica de Estudos com Dados de Prevalência idealizada pelo grupo de estudos do JBI, descrita na tabela 2. Cada item que consta nos estudos foi sinalizado, sendo contabilizada uma pontuação final. O escore máximo dessa escala é 9.

Sendo assim, nos estudos inseridos nesta revisão sistemática, a pontuação máxima atribuída pelos pesquisadores foi 9 e a mínima foi 2. (Tabela 2).

Figura 1. Fluxograma PRISMA 2020 do processo de busca dos estudos de prevalência de AOS em pacientes com asma.

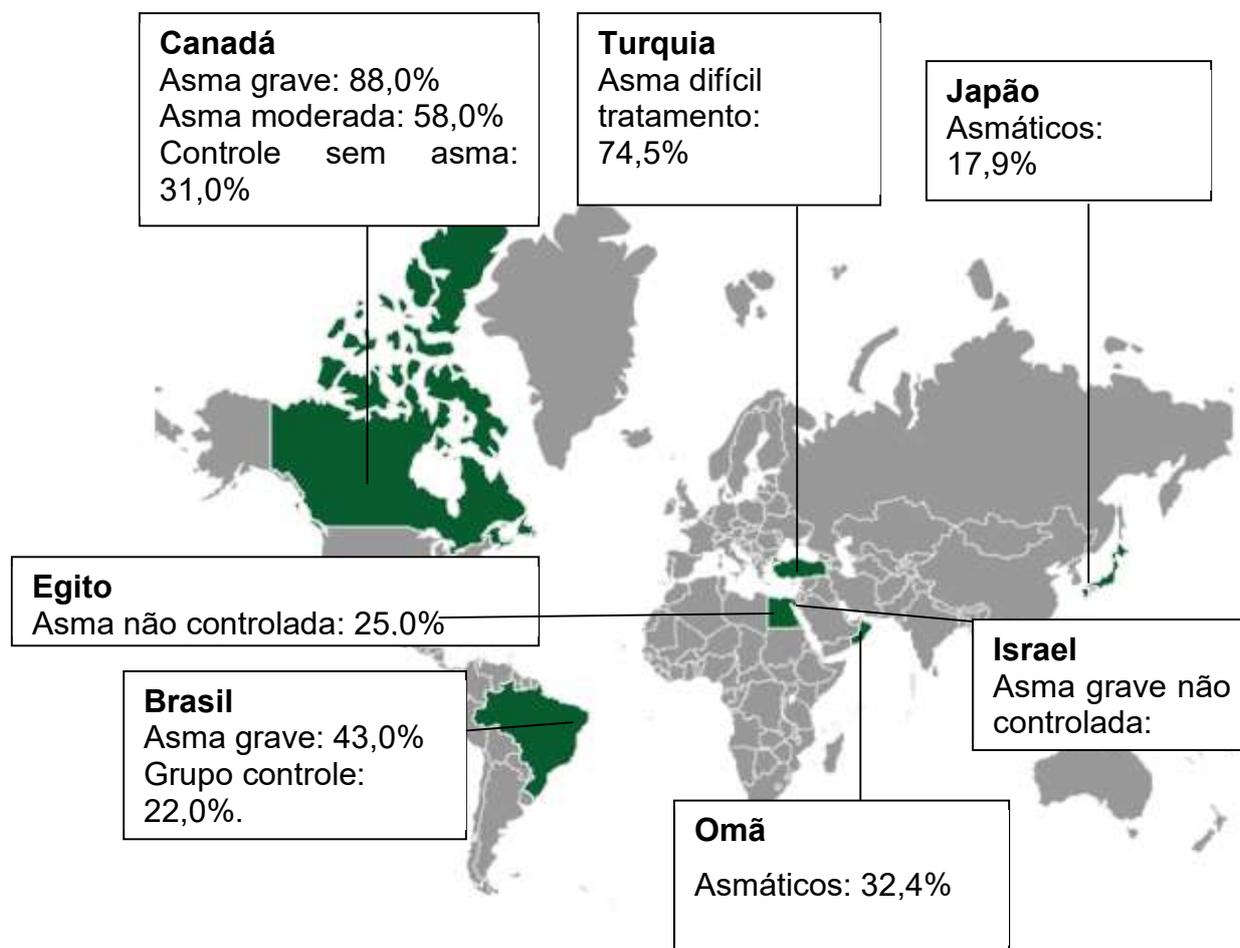


**Tabela 1** – Características dos estudos de prevalência da AOS em asmáticos incluídos: autor, amostra, desenho de estudo, local, tipo de polissonografia, resultados e conclusão.

Autor	Amostra	Desenho de estudo	Local	Tipo de Polissonografia	Resultados	Conclusão
Yigla et al., 2003	22 asmáticos graves não controlados H:9/M:13	Coorte prospectiva	Israel	Polissonografia tipo I	Todos, exceto um paciente apresentou AOS (95,5%).	Prevalência altíssima nos pacientes com asma grave não controlada.
Julien et al., 2009	26 (asma grave) 26 (asma moderada) 26 (controle sem asma) H:41/M:37	Coorte prospectiva	Canadá	Polissonografia tipo II	AOS estava presente em 23 dos 26 (88%) pacientes com asma grave, 15 dos 26 (58%) pacientes com asma moderada e 8 dos 26 (31%) dos controles sem asma.	AOS foi significativamente mais prevalente entre pacientes com asma grave em comparação com moderada e mais prevalente para ambos os grupos com asma do que os de controle.
Salles et al., 2013	79 (asma grave) H:14/M:65 50 (controle sem asma) H:14/M:36	Caso-controle	Brasil	Polissonografia tipo I	AOS foi diagnosticada em 34 (43%) pacientes asmáticos graves e 11 (22%) do grupo controle.	Prevalência elevada da AOS em pacientes com asma grave.
Shaarawy & Affara, 2013	60 (asma estável não controlada) H:14/M:45	Coorte prospectiva	Egito	Polissonografia tipo I	AOS foi diagnosticada em 15 (25%) pacientes com asma não controlada.	Prevalência baixa da AOS nos asmáticos não controlados.
Guven et al., 2014	47 asmáticos de difícil controle H:9/M:38	Coorte prospectiva	Turquia	Polissonografia tipo I	A AOS foi identificada em 35 pacientes (74,5%), dos quais 11 apresentaram AOS leve e 24 moderada e grave.	Prevalência de AOS foi significativamente alta em pacientes com asma de difícil tratamento.
Mio et al., 2017	89 asmáticos	Coorte	Japão	Não mencionado	AOS foi diagnosticada em 16 pacientes (17,9%) que realizaram estudo do sono.	Prevalência baixa da AOS nos pacientes asmáticos.
Al-Lawati et al., 2022	312 asmáticos (138 asma controlada e 174 asma não controlada) H:27/M:74	Coorte prospectiva	Omã	Polissonografia tipo III	AOS foi confirmada em 101(32,4%) pacientes asmáticos.	Prevalência de AOS em pacientes com asma grave foi alta e muito maior naqueles pacientes com asma não controlada.

Legenda: H: Homens; M:mulheres; AOS: apneia obstrutiva do sono.

**Figura 2.** Resultados do estudo de prevalência da apneia obstrutiva do sono em pacientes asmáticos, demonstrados de forma ilustrativa no mapa mundial.



## DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática identificou uma alta prevalência da AOS em indivíduos asmáticos nos últimos anos. Isto se deve, possivelmente, ao envelhecimento populacional, ao aumento das taxas de obesidade, uso de sensores mais sensíveis na polissonografia como a cânula nasal (ao invés do uso exclusivo do termistor) e critérios de hipopneia mais “tolerantes” (dessaturação de 3% ao invés de 4%)<sup>15</sup>.

Tanto a AOS quanto a asma são condições muito prevalentes e, ultimamente, suas incidências continuaram a aumentar. A asma é frequentemente acompanhada de ronco e apneia, e a AOS muitas vezes também se combina com alguns sintomas, como o colapso das vias aéreas

apresentados na asma brônquica. Elas possuem muitos fatores predisponentes e agravantes em comum.

Possíveis ligações mecanicistas diretas compartilhadas entre eles incluem efeitos mecânicos, hipóxia intermitente, reflexo nervoso, inflamação, leptina etc. Ligações mecanicistas indiretas incluem medicamentos, rinite, tabagismo, obesidade e doença do refluxo gastroesofágico<sup>26</sup>.

Como a AOS apresenta muitas características semelhantes à asma noturna, alguns estudiosos a denominaram como síndrome única - "síndrome de sobreposição alternativa"<sup>27</sup>. AOS e asma estão intimamente associadas na patogênese, sintomas e terapias. Com a crescente conscientização da relação entre eles, deve-se aumentar a vigilância sobre a coexistência de AOS nos pacientes asmáticos de difícil controle. No entanto, mais recentemente, estudos experimentais sugeriram que as características patognomônicas da asma, como por exemplo, a inflamação sistêmica e das vias aéreas superiores, têm impacto substancial no risco de AOS.

A AOS é o quinto fator de risco independente (OR ajustado 3,4) entre 13 fatores clínicos e ambientais estudados para exacerbações recorrentes na asma de difícil tratamento. Os quatro primeiros são disfunções psicológicas, infecções respiratórias recorrentes, RGE e sinusite crônica grave<sup>8</sup>.

A asma é uma doença comum, considerada como doença respiratória inflamatória, e que chega a afetar de 1% a 18% da população em diversos países do mundo. Para o seu diagnóstico, o padrão ouro é o teste do volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ) > 12% e 200ml, e de 10 a 20 minutos após inalar de 100 a 200mg de salbutamol<sup>3</sup>.

Diante disso, tem-se como objetivo principal, no tratamento da asma, atingir o controle da doença, o que, em outras palavras, se traduz em reduzir ao máximo seus sintomas. Para que seja avaliado e graduado este controle, utilizam-se questionários validados em seus respectivos países, como por exemplo, o Teste de Controle da Asma (ACT) e o Questionário de Controle da Asma (ACQ)<sup>3</sup>.

Reforçando a hipótese de que o uso prolongado de corticoides inalatórios pode contribuir para o agravamento da AOS em pacientes asmáticos, Teodorescu<sup>9</sup> e colaboradores observaram que pacientes asmáticos que faziam

uso regular de corticoide inalatório em baixas doses apresentaram 2,29 vezes mais razão de chances de desenvolver AOS do que os que não usavam corticoide inalatório; naqueles em uso de doses médias, a razão de chance aumentou para 3,67 vezes; e nos que faziam uso de altas doses de corticoide inalatório, a razão de chance aumentou para 5,43 vezes.

Esse mesmo grupo de pesquisadores, em um estudo realizado com 472 pacientes asmáticos, observou que 80 (17%) indivíduos tinham asma não controlada. Eles concluíram que o alto risco de desenvolver AOS foi significativamente associado com a asma não controlada e sugeriram que pacientes com dificuldade de alcançar o controle adequado da doença devem ser examinados para apneia obstrutiva do sono<sup>28</sup>.

Sendo assim, a asma tem uma notória associação com a elevada prevalência de AOS, principalmente, no que diz a respeito de pacientes com asma de difícil tratamento<sup>29</sup>.

Neste sentido, buscou-se, por meio de levantamento realizado nas bases de dados mencionadas, responder qual a prevalência da apneia obstrutiva do sono em asmáticos.

Diversos estudos populacionais têm demonstrado que a AOS é mais comum no homem e a asma na mulher<sup>3,30</sup>. Este fato é reforçado por um estudo realizado nos Estados Unidos, no qual relataram que a prevalência da AOS é de aproximadamente 26,6% nos homens e 8,7% nas mulheres na população com idade entre 30 e 49 anos, enquanto na população que possui idade entre 50 e 70 anos o AOS está presente em 43,2% dos homens e 27,8 das mulheres<sup>30</sup>.

Acredita-se que a diferença na distribuição do tecido adiposo corporal, comprimento e colapsabilidade da via aérea superior, mecanismos do controle neuroventilatório, resposta de despertar e hormônios sexuais contribuam para a diferença da prevalência entre os gêneros<sup>31</sup>.

Nas mulheres, a prevalência da AOS é maior na pós-menopausa. Os homens, quando comparados às mulheres, apresentam comprimento maior da via aérea faríngea e aumento da área transversal do palato mole, indicando que as VAS dos homens são mais colapsáveis do que as das mulheres<sup>32</sup>. Outros fatores que podem contribuir são os efeitos deletérios dos hormônios sexuais masculinos e/ou os efeitos protetores dos hormônios sexuais femininos.

A progesterona estimula os músculos das VAS e a ventilação, podendo contribuir para uma menor prevalência de AOS nas mulheres na pré-menopausa do que na pós-menopausa, enquanto níveis mais elevados de testosterona (por suplementação de andrógenos ou doença do ovário policístico) podem agravar a AOS.

Ainda são poucos os estudos que envolvem a prevalência da apneia do sono em homens e mulheres com asma e, dentre aqueles inseridos nesta revisão, pode-se notar que esta prevalência foi investigada em diferentes desfechos.

Enquanto Julien *et al.*<sup>25</sup> e Salles *et al.*<sup>22</sup> optaram em realizar estudos em que comparassem um grupo de pacientes asmáticos e suas gravidades em relação ao grupo controle sem asma, e assim determinar a prevalência da AOS em cada um deles, Guven *et al.*<sup>24</sup>, Mio *et al.*<sup>12</sup> e Al-Lawati *et al.*<sup>2</sup> investigaram a prevalência da AOS em pacientes asmáticos de modo geral. Todavia, Al-Lawati *et al.*<sup>2</sup> dividiram sua amostra em dois grupos, um de pacientes com asma controlada e outro com asma não controlada.

Sobre a forma de aplicação dos questionários de triagem sobre controle da asma, os estudos de Salles *et al.*, Mio *et al.*<sup>12</sup> e Al-Lawati *et al.*<sup>2</sup> relataram terem usado o Teste de Controle de Asma (ACT) validado nos seus respectivos países. Além da ACT, Salles *et al.*<sup>22</sup> utilizaram a espirometria com prova farmacodinâmica para os pacientes com asma grave e sem prova farmacodinâmica para o grupo controle, para avaliar a capacidade vital forçada CVF, o VEF<sub>1</sub> e o Fluxo Expiratório Forçado (FEF). Julien *et al.*, por sua vez, relataram ter usado os critérios da *American Thoracic Society (ATS)* para definir a asma grave e o *Juniper Asthma Control score* <1, para definir a asma moderada como sintomas de asma bem controlada. Além disso, utilizou-se o questionário de qualidade de vida com a asma, sendo que este último não foi utilizado nos indivíduos de controle. Já o grupo de Guven<sup>24</sup> não mencionou sobre a utilização esta escala.

Já a respeito dos questionários de qualidade do sono e de apneia do sono, os estudos de Mio e Al-Lawati *et al.*<sup>2</sup> mencionaram terem utilizado o questionário de Berlim (QB), porém, separadamente, Mio *et al.* relataram terem aplicado, também, os questionários do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI),

Escala de Sonolência Excessiva diurna de Epworth (ESS) e a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADs), ao passo que Al-Lawati *et al.*<sup>2</sup> aplicaram a pontuação do Índice de Eventos Respiratórios (REI), além do QB. Já Guven *et al.*<sup>24</sup> utilizaram o Questionário de Apneia do Sono (SAQ), o qual inclui perguntas sobre 4 sintomas da AOS: ronco alto, pausas respiratórias durante o sono, sudorese noturna e sonolência diurna, além da Escala de Sonolência Excessiva diurna de Epworth (ESS).

Vale ressaltar que, em relação ao estudo do sono, sabe-se que a polissonografia (PSG) realizada de noite inteira no laboratório constitui-se como método diagnóstico padrão-ouro para os distúrbios respiratórios do sono. A PSG proporciona detectar os vários parâmetros alterados em pacientes que possuem apneia obstrutiva do sono<sup>33</sup>. Diante disso, 6 dos 7 estudos, de países distintos, elegidos para esta pesquisa, realizaram a polissonografia como estudo do sono e obtiveram resultados significativos quanto a prevalência de AOS em pacientes asmáticos.

O estudo de Julien<sup>25</sup> e colaboradores foi realizado com 78 pacientes os quais, foram divididos em 3 grupos. No primeiro, 26 possuíam asma grave, no segundo, 26 tinham asma moderada e, no terceiro, 26 eram do grupo controle sem asma). Após o estudo do sono, a AOS estava presente em 23 dos 26 (88%) pacientes com asma grave, em 15 dos 26 (58%) pacientes com asma moderada e em 8 dos 26 (31%) dos controles sem asma.

Neste mesmo sentido, o grupo de pesquisa conduzido por Salles realizou um estudo com 129 indivíduos, sendo que 79 deles eram portadores de asma grave e 50 eram do grupo controle sem asma. Após serem submetidos à polissonografia, a AOS foi diagnosticada em 34 dos 79 (43%) pacientes asmáticos grave e em 11 dos 50 (22%) do grupo controle.

Além disso, no estudo de Guven<sup>24</sup> e seu grupo cuja investigação foi feita em 47 indivíduos asmáticos de difícil tratamento, 35 destes pacientes, o equivalente a 74,5%, tinham AOS, dentre eles, 11 apresentavam AOS leve e 24 moderada e grave.

Já Al-Lawati *et al.*<sup>2</sup> publicaram um estudo realizado com 312 pacientes asmáticos, sendo 138 com asma controlada e 174 com asma não controlada, e após o estudo do sono, a AOS foi confirmada em 101 dos 312 indivíduos

asmáticos, sendo observado que a prevalência de AOS em pacientes com asma grave foi alta, porém, é muito maior nos pacientes que possuem asma não controlada.

Mio<sup>12</sup> e colaboradores, por sua vez, realizaram um estudo do sono em 89 pacientes asmáticos com suspeita de AOS através dos questionários citados anteriormente, e a AOS estava presente em 16 pacientes, aproximadamente 17,9%.

Esses resultados mostram a importância de estudos realizados para identificar a presença da AOS em asmáticos, uma vez que a prevalência tem-se mostrado elevada. Identificando a presença da AOS nesta população, a intenção em fechar um diagnóstico seguro se torna mais real e próxima a atingir o propósito de um tratamento eficiente, trazendo benefícios que melhorariam a qualidade de vida dos pacientes.

Além disso, quase todos os artigos contemplaram os itens 1 e 2 da escala, que correspondem à estrutura da amostra apropriada para representar a população-alvo e aos participantes do estudo selecionados de maneira apropriada, respectivamente (Tabela 2). Assim, de acordo com a ferramenta utilizada, pode-se considerar que os estudos incluídos nesta revisão se caracterizaram como estudo com boa qualidade metodológica.

## **LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

Com relação às limitações desta revisão, pode-se observar uma escassa quantidade de estudos sobre o tema delimitado, em especial, estudos com uma amostra significativa. Alguns estudos de prevalência populacional usaram tamanhos de amostra muito pequenos, o que pode não ser suficiente para detectar a verdadeira prevalência populacional.

## **CONCLUSÃO**

Por fim, pode-se observar que a prevalência da apneia obstrutiva do sono é alta em pacientes asmáticos. Os estudos analisados demonstraram uma maior

prevalência de AOS nos asmáticos graves em comparação com pacientes de asma moderada e leve.

## **CONFLITOS DE INTERESSE**

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

## **PERSPECTIVAS FUTURAS**

Sugere-se que estudos mais bem delineados, utilizando a polissonografia para diagnóstico e estratificação da AOS, além de critérios robustos de diagnóstico para asma sejam necessários para se chegar a conclusões fidedignas, a fim de tornar mais eficaz o tratamento da AOS em pacientes com asma, assim como o controle da doença.

**Tabela 2** – Ferramenta de Avaliação Crítica de Estudos com dados de prevalência desenvolvida pelo grupo de estudos do *Joanna Briggs Institute* (JBI).

<b>Questões</b>	Yigla et al., 2003	Julien et al., 2009	Salles et al., 2013	Shaarawy & Affara., 2013	Guven et al., 2014	Mio et al., 2017	Al-Lawati et al., 2022
1. A estrutura da amostra é apropriada para representar a população-alvo?	N	S	S	S	S	S	S
2. Os participantes do estudo foram selecionados de maneira apropriada?	S	S	S	S	S	S	S
3. O tamanho da amostra foi adequado?	I	I	S	S	I	I	S
4. Os sujeitos do estudo foram descritos detalhadamente?	S	S	S	S	S	I	S
5. A análise de dados foi realizada em uma parcela suficiente da amostra identificada?	S	S	S	S	S	N	S
6. Foram utilizados métodos válidos para a identificação da condição?	S	S	S	S	S	N	I
7. A condição estudada foi medida de maneira padrão e confiável para todos os participantes?	S	S	S	S	S	N	S
8. Houve uma análise estatística apropriada?	S	S	S	S	S	I	S
9. A taxa de resposta foi adequada? Caso a taxa de resposta tenha sido baixa, ela foi gerenciada adequadamente?	S	S	S	S	S	N	S
<b>RESULTADOS</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>9</b>	<b>8</b>	<b>2</b>	<b>8</b>

Legenda: S: Sim; N: Não; I: Incerto; NA: Não aplicável.

## REFERÊNCIAS

1. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, Harrod CG. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):479-504. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6506>
2. Al-Lawati F, Al-Mubaihsi SM, Jayakrishnan B, Rizvi S, Al-Abri MA. Obstructive sleep apnea in patients with severe asthma: Prevalence and association between severity and asthma control. *Ann Thorac Med*. 2022;17:118-23.
3. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Washington: Global Initiative for Asthma; 2021.
4. Stern J, Pier J, Litonjua A. Asthma epidemiology and risk factors. *Semin Immunopathol*. 2020;42, 5–15. <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00785-1>
5. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MS, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019;7(8):687-98. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(19\)30198-5](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(19)30198-5)
6. Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Obstructive Sleep Apnea and Inflammation: Proof of Concept Based on Two Illustrative Cytokines. *Int J Mol Sci*. 2019. 22;20(3):459. doi: 10.3390/ijms20030459
7. Lin CC, Lin CY. Obstructive sleep apnea syndrome and bronchial hyperreactivity. *Lung*. 1995;173(2):117-26. doi: 10.1007/BF02981471

8. Ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AAM, Spinhoven P, Schmidt JT, Zwinderman AH, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respirat J*. 2005; 26(5):812–8. Doi: 10.1183/09031936.05.00037905
9. Teodorescu M, Consens FB, Bria WF, Coffey MJ, McMorris MS, Weatherwax KJ, Palmisano J, Senger CM, Ye Y, Kalbfleisch JD, Chervin RD. Predictors of Habitual Snoring and Obstructive Sleep Apnea Risk in Patients With Asthma. *Chest*. 2009;135(5):1125-32. <https://doi.org/10.1378/chest.08-1273>
10. Guilleminault C, Quera-Salva MA, Powell N, Riley R, Romaker A, Partinen M, et al. Nocturnal asthma: snoring, small pharynx and nasal CPAP. *Eur Respir J*. 1988;1(10):902-7.
11. Yigla M, Tov N, Solomonov A, Rubin AH, Harlev D. Difficult-to-control asthma and obstructive sleep apnea. *J Asthma*. 2003;40(8):865-871. doi:10.1081/jas-120023577
12. Mio T, Miyashita T, Miura Y, Akagam T, Shinomiya S, Uchida Y, et al. High prevalence of obstructive sleep apnea in patients with asthma. *Respirology*. 2017; 22(Suppl. 3).
13. Davies SE, Bishopp A, Wharton S, Turner AM, Mansur AH. The association between asthma and obstructive sleep apnea (OSA): A systematic review. *J Asthma*. 2019;56(2):118-29. doi:10.1080/02770903.2018.1444049
14. Bittencourt LRA, Caixeta EC. Critérios diagnósticos e tratamento dos distúrbios respiratórios do sono: SAOS. *J Bras Pneumol*. 2010;36 (Suppl. 2):23-27.
15. Duarte RLM, Togeiro SMGP, Palombini LO, Rizzatti FPG, Fagondes SC, Magalhães-da-Silveira FJ, et al. Consenso em Distúrbios Respiratórios do Sono da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol*. 2022;48(4):e20220106.

16. Rundo JV, Downey R 3rd. Polysomnography. *Handb Clin Neurol*. 2019;160:381-92. doi:10.1016/B978-0-444-64032-1.00025-4
17. Kushida CA, Chediak A, Berry RB, Brown LK, Gozal D, Iber C, et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(2):157-71.
18. Gauld C, Micoulaud-Franchi JA. Why could sleep medicine never do without polysomnography? *J Sleep Res*. 2022;31(4):e13541. Doi:10.1111/jsr.13541
19. Malhotra RK, Kirsch DB, Kristo DA, Olson EJ, Aurora RN, Carden KA, et al. Polysomnography for Obstructive Sleep Apnea Should Include Arousal-Based Scoring: An American Academy of Sleep Medicine Position Statement. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(7):1245-7. doi:10.5664/jcsm.7234
20. Daniel J, Gottlieb MD, Naresh M, Punjabi MD. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea A Review. *JAMA*. 2020;323(14):1389-1400. Doi:10.1001/jama.2020.3514
21. Munn Z, editors. *JBIM Manual for Evidence Synthesis [Internet]*. Adelaide: JBI; 2020. [acessado 2021 Aug 05]. Chapter 5. Disponível em: <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-06>.
22. Salles IC. *Apneia do sono e disfagia orofaríngea na asma grave [tese]*. Salvador: Universidade Federal da Bahia; 2013.
23. Shaarawy H, Affara N. Assessment of the prevalence of obstructive sleep apnea in patients with stable uncontrolled asthma, impact of continuous positive airway pressure treatment. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2013;62:183–87. <https://doi.org/10.1016/j.ejcdt.2012.12.002>

24. Guven SF, Dursun AB, Ciftci B, Erkeköl FO, Kurt OK. The prevalence of obstructive sleep apnea in patients with difficult-to-treat asthma. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2014;32(2):153-9. Doi: 10.12932/AP0360.32.2.2013
25. Julien JY, Martin JG, Ernst P, Olivenstein R, Hamid Q, Lemièrè C, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea-hypopnea in severe versus moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(2):371-6. Doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.016
26. Qiao YX, Xiao Y. Asthma and Obstructive Sleep Apnea. *Chin Med J (Engl).* 2015;128(20):2798-804. Doi:10.4103/0366-6999.167361
27. Prasad B, Nyenhuis SM, Imayama I, Siddiqi A, Teodorescu M. Asthma and Obstructive Sleep Apnea Overlap: What Has the Evidence Taught Us? *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(11):1345-57. Doi:10.1164/rccm.201810-1838TR
28. Teodorescu M, Polomis DA, Hall SV, Teodorescu MC, Gangon RE, Peterson AG, et al. Association of obstructive sleep apnea risk with asthma control in adults. *Chest.* 2010;138(3):543-50. doi:10.1378/chest.09-3066
29. Kong DL, Qin Z, Shen H, Jin HY, Wang W, Wang ZF. Association of Obstructive Sleep Apnea with Asthma: A Meta-Analysis. *Sci Rep.* 2017;7(1):4088. Doi: 10.1038/s41598-017-04446-6
30. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177(9):1006-14. Doi:10.1093/aje/kws342
31. Haddad F, Bittencourt L. *Recomendações para o Diagnóstico e Tratamento da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono no Adulto.* São Paulo: Lumiar; 2013.

32. Mirer AG, Young T, Palta M, Benca RM, Rasmuson A, Peppard PE. Sleep-disordered breathing and the menopausal transition among participants in the Sleep in Midlife Women Study. *Menopause*. 2017; 24(2):157-62.

Doi: [10.1097/GME.0000000000000744](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000744)

33. Strollo Jr PJ, Sanders MH, Constantino Jp, Walsh SK, Stiller RA, Atwood Jr CW. Split-Night studies for the diagnosis and treatment of sleep-disordered breathing. *Sleep* 1996; 19(10):S255-S9. Doi: [10.1093/sleep/19.suppl\\_10.s255](https://doi.org/10.1093/sleep/19.suppl_10.s255)

## **ARTIGO 2**

## 5.2 ARTIGO 2 - EFFECTS OF INSPIRATORY MUSCLE TRAINING ON SLEEP QUALITY, APNEA AND RESPIRATORY MUSCLE FUNCTION IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA: A SYSTEMATIC REVIEW WITH META-ANALYSIS

### **EFFECTS OF INSPIRATORY MUSCLE TRAINING ON SLEEP QUALITY, APNEA AND RESPIRATORY MUSCLE FUNCTION IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA: A SYSTEMATIC REVIEW WITH META-ANALYSIS**

#### **ABSTRACT**

**Objective:** We performed a systematic review and meta-analysis to examine the effects of inspiratory muscle training (IMT) on sleep quality, apnea and hypopnea index, and respiratory muscle function in patients with obstructive sleep apnea (OSA). **Methods:** We searched EMBASE, MEDLINE, PEDro, Cochrane Library and Scielo, from the earliest date available to September 2022. Study Selection: Randomized controlled trials (RCTs) that examined the effects of IMT in patients with OSA. Data Extraction: Study quality was assessed using the PEDro scale. Mean differences (MDs), standard mean differences (SMDs), and 95% confidence intervals (CIs) were calculated. **Results:** 14 studies met the study criteria. IMT improved maximal inspiratory pressure MD (32cm H<sub>2</sub>O 95% CI: 16.1 to 48.0); forced vital capacity MD (8.8 % predicted 95% CI: 1.4 to 16.3), apnea-hypopnea index -2.7 events/h (95% CI: -4.3, -1.1), Epworth Sleepiness Scale at -4.8 (95% CI: -9.9, -0.33, Pittsburgh Sleep Quality Index at -2.7 (95% CI: -3.5, -1.9), Systolic blood pressure at -9.7 mmHg (95% CI: -14.3, -5.0) and Diastolic blood pressure at -5.6 mmHg (95% CI: -8.8, -2.4). No serious adverse events were reported. **Conclusions:** IMT is effective in increasing the inspiratory muscle strength, apnea-hypopnea index, sleep quality, FVC and reduces blood pressure. Moreover, adding IMT to conventional exercise may be effective in improving inspiratory muscle strength and mental domains of quality of life compared to conventional exercise alone in patients with OSA. Further research is needed to determine optimum dosages and duration of effect.

Keywords: Exercise, Obstructive sleep apnea, Sleep.

## BACKGROUND

Obstructive sleep apnea (OSA) is associated with a variety of adverse health outcomes, including daytime sleepiness, metabolic and cardiovascular problems.<sup>1</sup> Obstructive sleep apnea should affect the force generating capacity of inspiratory muscles.<sup>2</sup> Moreover, these patients usually have poor exercise capacity.<sup>3</sup>

Respiratory muscle strength can be reduced in obstructive sleep apnea patients, which reasonably justifies the use of respiratory muscle training in this population.<sup>4</sup> Although ventilator support pressure can mitigate the adverse health outcomes, effectiveness can be reduced by inadequate adherence to treatment.<sup>5,6</sup> Unfortunately, treatment options for OSA remain limited.

Respiratory muscle training is effective in improving respiratory muscle strength and exercise tolerance in different cardiovascular and respiratory diseases and post-operative conditions.<sup>7-9</sup> In this context, inspiratory muscle training may be a treatment option for patients with obstructive sleep apnea.<sup>10-12</sup>

Hsu et al.<sup>10</sup> reported in your systematic review and meta-analysis that lower and upper respiratory muscle therapy improve apnea-hypopnea indexes significantly in mild to severe patients with OSA. Cavalcante-Leão et al.<sup>11</sup> also published a systematic review with meta-analysis and reported that breathing exercises lead to a measurable improvement in apnea-hypopnea indexes for patients with mild to moderate OSA, as well as an improvement in sleep quality and daytime sleepiness. Recently, Torres-Castro et al.<sup>12</sup> also published a systematic review with meta-analysis to determine the effects of respiratory muscle training in patients with OSA. They concluded that, inspiratory muscle training improves sleepiness, sleep quality and inspiratory strength in patients with OSA. Even though certain effects of respiratory muscle training in patients with OSA have been shown in previous studies, evidence regarding the efficacy of inspiratory muscle training is inconclusive and controversial.<sup>10-12</sup>

In a meta-analysis by Hsu et al., respiratory muscle therapy improves apnea-hypopnea index. However, in the meta-analysis performed by Cavalcante Leão et al.<sup>11</sup>

and Torres-Castro et al.<sup>12</sup>, inspiratory muscle training was not effective in improving the apnea-hypopnea index. Another divergence in the results of these meta-analyses was identified in the analysis of the Epworth Sleepiness Scale. Hsu et al. reported a non-significant difference, while Cavalcante Leão et al.<sup>11</sup> and, Torres-Castro et al. reported a significant improvement for the group that performed inspiratory muscle training. It is important to emphasize that the systematic reviews of Hsu et al.<sup>10</sup> and Cavalcante Leão et al.<sup>11</sup> were included non-randomized studies. Thus, this study expands on previous publications by performing a comprehensive systematic literature review with meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) to investigate the effects of inspiratory muscle training on diverse clinical outcomes.

More specifically, it investigated the effects of inspiratory muscle training on sleep quality, apnea, and respiratory muscle function in patients with obstructive sleep apnea. We also aimed to investigate the efficacy in terms of adding inspiratory muscle training exercises to conventional exercises in patients with obstructive sleep apnea.

## **METHODS**

This meta-analysis was completed in accordance with Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines.<sup>13</sup>

The review protocol was registered by the International Prospective Register of Systematic Reviews – PROSPERO, under the number CRD 42018092741.

### **Eligibility criteria**

This systematic review included all RCTs that studied the effects of respiratory muscle training in obstructive sleep apnea patients. Studies were eligible if they met the following criteria: (a) included adult patients (aged  $\geq 18$  years) with OSA (b) typified as RCTS design; and (c) included inspiratory muscle training as a primary intervention or in conjunction with other general exercises. Studies were considered for inclusion regardless of publication status, language, or size. The outcomes of interest were sleep quality,

apnea, daytime sleepiness, respiratory muscle function, exercise capacity, and quality of life. All outcomes must have been measured with a valid and reliable instrument.

### Information sources and search

We searched for references on MEDLINE/PubMed, Physiotherapy Evidence Database scale (PEDro database), EMBASE, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) and Scielo up to September 2022 without language restrictions. We used a standard protocol for this search and, whenever possible, a controlled vocabulary (Mesh term for PubMed and Cochrane, and Emtree for EMBASE). Keywords and their synonyms were used to sensitize the search. In search strategy, we used three groups of keywords and their synonyms: study design, participants, and interventions. The search was independently performed by two reviewers. The strategy developed by Higgins and Green<sup>12</sup> was used to identify randomized controlled trials in PubMed.

We also checked the references of the articles included in this systematic review to identify other potentially eligible studies. The search strategy for PubMed, Cochrane and EMBASE are presented below.

PubMed and Cochrane: Sleep Apnea, Central"[Mesh]) OR "Sleep Apnea Syndromes"[Mesh])) OR "Sleep Apnea, Obstructive"[Mesh])) AND (((("Breathing Exercises"[Mesh]) OR Exercise, Breathing) OR Respiratory Muscle Training) OR Muscle Training, Respiratory) OR Training, Respiratory Muscle)) AND (((((((((((randomized controlled trial) OR Random Allocation) OR Controlled Clinical Trials) OR Control groups) OR (Clinical trials/ OR clinical trials, phase i/ OR clinical trials, phase ii/ OR clinical trials, phase iii/ OR clinical trials, phase iv)) OR Clinical Trial) OR Clinical Trials Data Monitoring Committees) OR Double-blind method) OR Single-blind method) AND Placebos) OR Placebo effect) OR Cross-over studies) OR Multicenter Studies).

EMBASE: ('sleep disordered breathing'/exp OR 'apnea, sleep' OR 'apnoea, sleep' OR 'nocturnal apnea' OR 'nocturnal apnoea' OR 'obstructive sleep apnea' OR 'obstructive sleep apnea hypopnea syndrome' OR 'obstructive sleep apnea syndrome' OR 'obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome' OR 'obstructive sleep apnoea syndrome' OR

'obstructive sleep-disordered breathing' OR 'sleep apnea' OR 'sleep apnea syndrome' OR 'sleep apnea syndromes' OR 'sleep apnea, obstructive' OR 'sleep apnoea' OR 'sleep apnoea syndrome' OR 'sleep apnoea syndromes' OR 'sleep apnoea, obstructive' OR 'sleep disordered breathing' OR 'obstructive sleep apnoea') AND ('respiratory exerciser'/exp OR 'dhd cliniflo' OR 'frolov device' OR 'frolovs device' OR 'powerbreathe classic' OR 'powerbreathe k1' OR 'powerbreathe k2' OR 'powerbreathe k3' OR 'powerbreathe k4' OR 'powerbreathe k5' OR 'powerbreathe plus' OR 'threshold imt' OR 'threshold pep' OR 'breathing exerciser' OR 'inspiratory muscle trainer' OR 'respiratory exerciser' OR 'respiratory exercisers' OR 'respiratory trainer' OR 'inspiratory muscle training') AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled').

### **Data collection and analysis**

The search strategy was used to obtain titles and abstracts of studies that might be relevant for this systematic review. Each abstract identified in the search was independently assessed by two authors. If at least one of the authors considered one title/abstract eligible, the full text was obtained for complete assessment. Two reviewers independently assessed the full-text studies for eligibility using inclusion and exclusion criteria. In the event of any disagreement, each of the authors discussed the reasons for their decisions and a final decision was made by consensus.

Two authors independently extracted data from the published reports using standard data extraction forms adapted from The Cochrane Collaboration's<sup>14</sup> model. Aspects of the study design and population, intervention characteristics, outcome measures, and results were extracted.

The software EndNote X7.8 (Clarivate, Philadelphia, PA) was used for analysis of eligibility criteria and duplicate analysis. Thus, all studies selected from the databases were exported in an appropriate file and will be analyzed in the software EndNote X7.8. Then, the exported files were also added to the Rayyan Software for assessment, selection, and data extraction independently by two reviewers.<sup>15</sup> Aspects of the study

population, intervention performed, follow-up period and rates of missing data, outcome measures, and results were reviewed.

### **Quality of meta-analysis evidence**

The quality of studies included was scored by two authors by using the PEDro scale, which is based on important criteria, such as concealed allocation, intention-to-treat analysis, and the adequacy of follow-up.<sup>16</sup>

### **Data synthesis and analysis**

Pooled-effect estimates were obtained by comparing the least square mean change from baseline to endpoint for each group, and were expressed as the weighted mean difference between groups. For continuous variables, results were expressed as the mean difference in the change in the variable between randomized groups. Conversion of nonparametric data to means and standard deviation was based on recently established methods.<sup>17</sup> When the standard deviation of change was not available, but the confidence interval was available, we converted the CI to standard deviation according to the method described by Higgins and Green.<sup>13</sup> Calculations were performed using a random-effects model.

Two comparisons were made: (1) inspiratory muscle training versus sham inspiratory muscle training / control (no intervention), (2) combined inspiratory muscle training and conventional exercise versus conventional exercise alone. Mean differences, standardized mean difference, and 95% CI were calculated. Standardized mean difference was used to perform the meta-analysis when the studies analyzed the same outcome with different instruments or measures. A standardized mean difference of 0.2, 0.5 and 0.8 was interpreted as small, moderate, and large effect size, respectively.<sup>14</sup> An alpha-value ( $\alpha$ ) value of  $<0.05$  was considered statistically significant. Heterogeneity among studies was examined using Cochran's Q and  $I^2$  statistic, in which values  $>40\%$

were considered indicative of high heterogeneity.<sup>17</sup> Analyses were performed using the Review Manager (Version 5.3).<sup>18</sup>

The quality of evidence for the outcomes related to pain and disability was assessed using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach to interpret result findings and using GRADEpro GDT 2015 to import data from Review Manager to create a “Summary of findings table.” The assessment involved five items: risk of bias, imprecision, inconsistency, indirectness, and publication bias.<sup>13</sup> The quality of evidence was downgraded by one level for risk of bias when more than a quarter of the studies included in meta-analysis were considered at high risk of bias (Studies without allocation concealment, random allocation, and/or sample size calculation).

Results were considered imprecise if the pooled sample size was <300 for dichotomous or <400 for continuous outcomes, and inconsistent if the heterogeneity between RCTs was substantial (i.e.,  $I^2 > 40\%$ ). Where possible, publication bias was assessed by visual inspection of funnel plots (scatter plot of the ES from individual studies against its SE) for the meta-analysis with 10 or more trials. Decisions to downgrade the quality of studies were justified using footnotes and making comments, where necessary, to aid readers’ understanding of the review.<sup>13,19,20</sup>

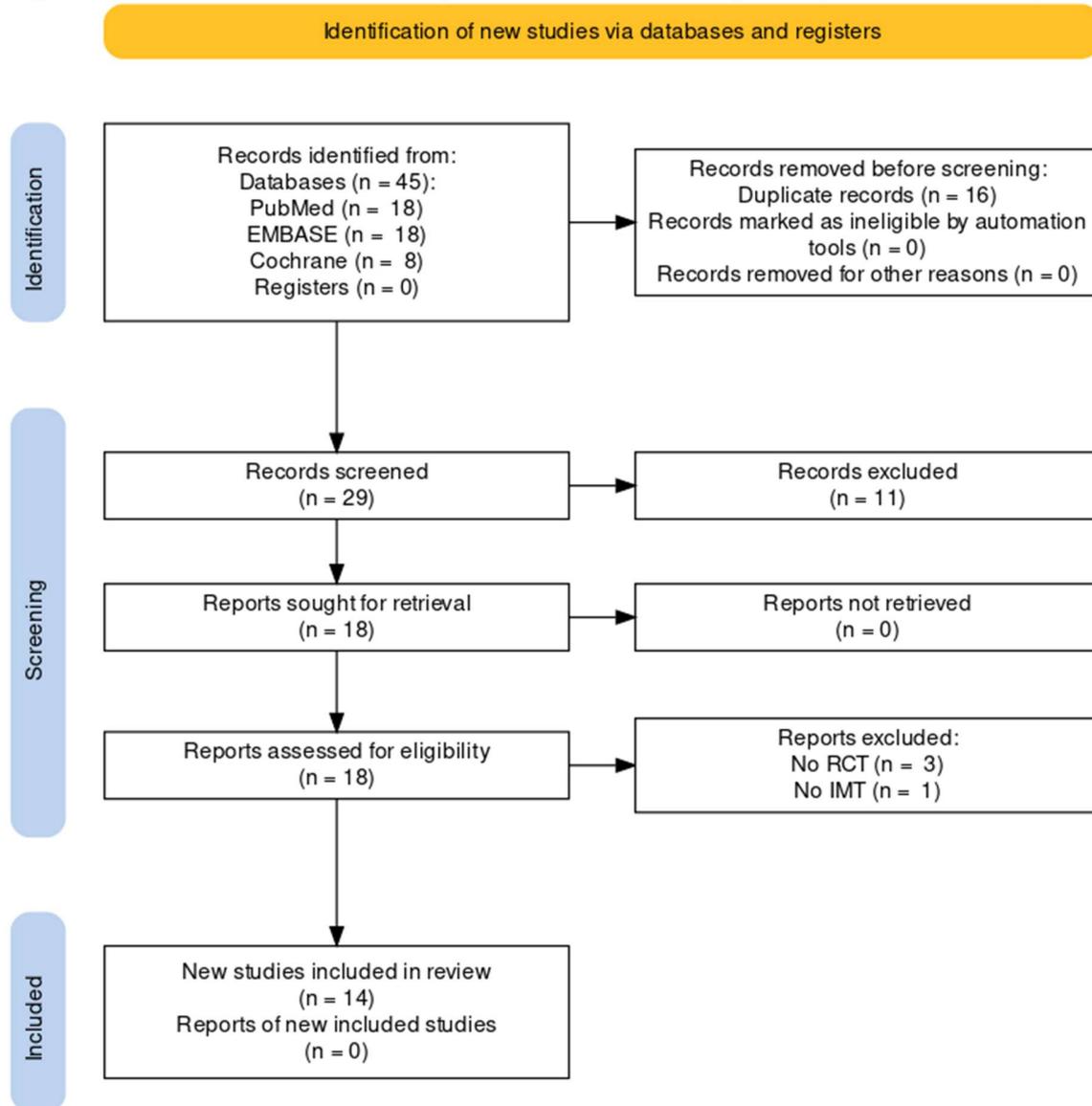
## **RESULTS**

### **Description of selected studies**

The initial search led to the identification of 309 abstracts, 19 of which were considered potentially relevant and were retrieved for detailed analysis. Seven studies met the eligibility criteria. Figure 1 shows the PRISMA 2020 flow diagram of studies in this review.

The remaining 14 studies<sup>21-34</sup> were fully analyzed, approved by both reviewers, and had their data extracted. Each of the studies was scored using the PEDro scale methodology by both reviewers. The results of the assessment of the PEDro scale are presented individually in Table 1.

For this review, the following PEDro scale scores were adopted: score 6-10: considered high quality; 4-5: medium quality; and 0-3: low quality. Any variation in the scores of the studies obtained by the assessors was resolved through discussion.

**Figure 1.** PRISMA 2020 flow diagram of studies on Inspiratory muscle training and OSA

### Study characteristics

The number of participants in the included studies ranged from 15 to 65. The mean age of the participants ranged from 52 to 68 years. All the studies included patients of both genders, but there was an overall predominance of male participants.

Sample characteristics, outcomes, and key findings of included studies are summarized in Table 1.

**Table 1.** Quality of studies on Inspiratory muscle training and OSA on the PEDro Scale

	<b>Study</b>	<b>1*</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>Total</b>
<b>1</b>	Azeredo et al., 2022		✓		✓				✓		✓	✓	5
<b>2</b>	Labeix et al., 2022	✓	✓		✓				✓		✓	✓	5
<b>3</b>	Ferreira et al., 2022	✓	✓						✓	✓	✓	✓	5
<b>4</b>	Erturk et al., 2020	✓	✓	✓	✓						✓	✓	5
<b>5</b>	Lin et al., 2020		✓		✓			✓			✓	✓	6
<b>6</b>	Lin et al., 2020b		✓		✓						✓	✓	4
<b>7</b>	Moawd et al., 2020	✓	✓		✓				✓		✓	✓	5
<b>8</b>	Nóbrega-Júnior et al., 2020	✓	✓	✓	✓	✓		✓		✓	✓	✓	8
<b>9</b>	Ramos-Barrera et al., 2020	✓	✓		✓			✓			✓	✓	5
<b>10</b>	Fischer et al., 2019	✓	✓			✓			✓		✓	✓	5
<b>11</b>	Souza et al., 2018	✓	✓	✓	✓	✓					✓	✓	6
<b>12</b>	Vivodtzev et al., 2018	✓	✓	✓	✓			✓		✓	✓	✓	7
<b>13</b>	Vranish & Bailey., 2016	✓	✓		✓				✓		✓	✓	5
<b>14</b>	Arikan et al., 2012		✓										1

1: eligibility criteria and source of participants; 2: random allocation; 3: concealed allocation; 4: baseline comparability; 5: blinded participants; 6: blinded therapists; 7: blind assessors; 8: adequate follow-up; 9: intention-to-treat analysis; 10: between-group comparisons; 11: point estimates and variability. \*Item 1 does not contribute to the total score.

**Table 2.** Characteristics of included studies on Inspiratory muscle training and OSA

<b>Study</b>	<b>N, Age (y), Gender (% male)</b>	<b>Diagnostic</b>	<b>Study Groups</b>	<b>Outcomes</b>	<b>Key Findings</b>
Azeredo et al., 2022	65, 60y, 56%	OSA	IMT Sham-IMT	MIP, AHI, ESS, PSQI	The twelve-week IMT program increased inspiratory muscle strength, substantially reduced AHI, and had a positive impact on sleep quality and daytime sleepiness.
Labeix et al., 2022	45, 60y, 89%	OSA/ CAD	IMT+ EXE EXE	MIP, AHI, ESS, PSQI, VO <sub>2</sub> peak, ODI, SF-12	Six weeks of IMT in patients with moderate OSA allowed a decrease in AHI and ODI, and an improvement in MIP.
Ferreira et al., 2022	40, 56y, 55%	OSA	IMT Sham-IMT	MIP, ESS, PSQI, SBP, DBP, HR, HRV	IMT sessions promote discreet cardiovascular, cardiac autonomic and inflammatory responses and appear to be clinically safe and well tolerated in subjects with OSA.
Erturk et al., 2020	42, 50y, NR	OSA	IMT UC	MIP, MEP, AHI, ESS, PSQI, 6MWT	IMT training leads significant improvements in snoring severity and frequency, sleep quality, excessive daytime sleepiness and the effect of sleepiness on daily life with their respective 12-week physiotherapist-supervised interventions.
Lin et al., 2020	22, 47y, 82%	OSA	IMT UC	MIP, FVC, FEV <sub>1</sub> , AHI, ESS, PSQI	The severity of OSA and daytime sleepiness was significantly ameliorated after IMT.
Lin et al., 2020b	15, 51y, 67%	OSA	IMT + EXE UC	MIP, MEP, AHI, ODI	The upper airway muscle strengthening with additional resistive respiratory muscle strengthening and general endurance training have therapeutic effects on sleep apnea.
Moawd et al., 2020	55, 57y, 76%	OSA/DPN	IMT Sham-IMT	MIP, FVC, FEV <sub>1</sub> , AHI, ESS, PSQI, SBP, DBP	IMT may improve inspiratory muscle strength and aerobic capacity in patients with OSA.

Nóbrega-Júnior et al., 2020	16, 60y, 25%	OSA	IMT Sham-IMT	MIP, AHI, ESS, PSQI, Berlin questionnaire	IMT promotes discrete changes in the AHI and improves sleep quality and excessive daytime sleepiness in OSA.
Ramos-Barrera et al., 2020	25, 68y, 67%	OSA	IMT Sham-IMT	MIP, RDI, SBP, DBP, PSQI	A short course of high-intensity IMT may offer significant respiratory and cardiovascular benefits for older, overweight adults with OSA.
Fischer et al., 2019	24, >65y, NR	OSA	IMT Sham-IMT	MIP, MEP, AHI	IMT significantly changed the AHI in elderly persons with OSA.
Souza et al., 2018	16, 52y, 63%	OSA	IMT Sham-IMT	MIP, MEP, FVC, FEV <sub>1</sub> , ESS, PSQI, SBP, DBP, VO <sub>2</sub> Peak	12 weeks of IMT resulted in improved sleep quality but did not seem to cause significant repercussions on functional capacity to exercise, inspiratory muscle strength, lung function, or excessive daytime sleepiness.
Vivodtzev et al., 2018	52, 55y, 73%	OSA	IMT+ EXE EXE	MIP, MEP, VO <sub>2</sub> Peak, 6MWT	Combining IMT with cycling exercise training failed to provide further improvement in functional capacity as compared with cycling exercise training alone.
Vranish & Bailey, 2016	24, 65y, NR	OSA	IMT Sham-IMT	MIP, FVC, FEV <sub>1</sub> , AHI, PSQI, SBP, DBP	IMT can modulate blood pressure and plasma catecholamines in subjects with ongoing nighttime apnea and hypoxemia.
Arikan et al., 2012	27, NR, NR	OSA	IMT UC	MIP, MEP, FOSQ, Berlin questionnaire	IMT ensures significant benefits in respiratory muscle strength, quality of life, and snoring for patients with OSA.

Legend: OSA, obstructive sleep apnea; CAD, coronary artery disease; DPN, Diabetic Peripheral Neuropathy; IMT, inspiratory muscle training; UC, Usual care; MIP, maximum inspiratory pressure; AHI, apnea-hypopnea index; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; ESS, Epworth sleepiness scale; VO<sub>2</sub> peak, maximal oxygen uptake; ODI, oxygen desaturation index; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 sec; FVC, forced vital capacity; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; heart rate HR; HRV heart rate variability; 6MWT, Six-Minute Walk Test; RDI, respiratory disturbance index, SF-12, 12-item Short Form Survey Test; The FOSQ, Functional Outcomes of Sleep Questionnaire; Not reported.

## **Inspiratory muscle training versus control**

### **Maximum inspiratory pressure (MIP)**

Seven studies assessed MIP as an outcome.<sup>21,24,27-29,31,33</sup> The meta-analyses showed significant improvement in MIP of 32 cmH<sub>2</sub>O (95% CI: 16.1, 48.0, N=228, I<sup>2</sup>=98%, very low-quality evidence, downgraded for risk of bias, inconsistency, and imprecision) for participants in the inspiratory muscle training group compared with the control group (Figure 1A). Thus, inspiratory muscle training may result in a large increase in MIP. The Summary of findings on GRADE is shown in Supplementary Material 3.

### **Maximum expiratory pressure (MEP)**

Two studies assessed MEP as an outcome.<sup>24,31</sup> The meta-analyses showed non-significant difference in MEP of 10.8 (95% CI: -35.0, 56.6, N =43, I<sup>2</sup>=80%, very low-quality evidence, downgraded for risk of bias, inconsistency, and imprecision) for participants in the inspiratory muscle training group compared with the control group (Figure 1B). Thus, inspiratory muscle training may result in a large increase in MEP.

### **Forced vital capacity (FVC)**

Two studies assessed FVC as an outcome.<sup>27,31</sup> The meta-analyses showed significant improvement in FVC of 8.8 % predicted (95% CI: 16.4, 16.3, N=71, I<sup>2</sup>=0%, low-quality evidence, downgraded for risk of bias, and imprecision) for participants in the inspiratory muscle training group compared with the control group (Figure 1 C). Thus, inspiratory muscle training likely increases FVC.

### **Forced expiratory volume in 1 s (FEV<sub>1</sub>)**

Two studies assessed FEV<sub>1</sub> as an outcome.<sup>27,31</sup> The meta-analyses showed non-significant difference in FEV<sub>1</sub> of 0.3 (95% CI: -0.2, 0.7, N =71, I<sup>2</sup>=0%, low-quality evidence, downgraded for risk of bias, and imprecision) for participants in the inspiratory muscle training group compared with the control group (Figure 1 D). Thus, inspiratory muscle training may result in little to no difference in FEV<sub>1</sub>.

Figure 1A

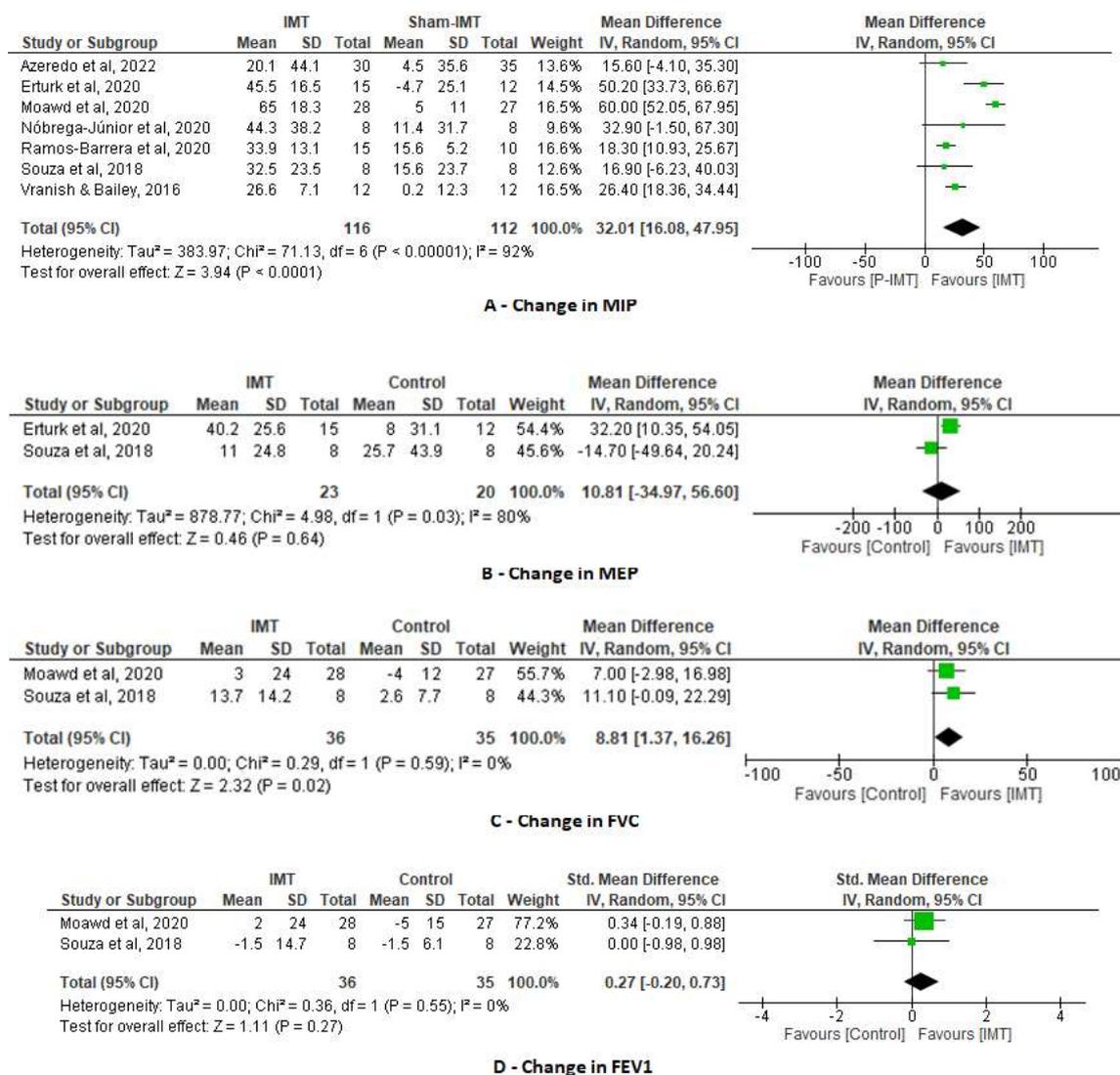


Fig. 1. Change in muscle and respiratory function —IMT versus control

### Apnea-hypopnea index (AHI)

Four studies assessed AHI as an outcome.<sup>21,28,30,33</sup> The meta-analyses showed significant reduction in AHI at -2.7 events/h (95% CI: -4.3, -1.1, N =115, I<sup>2</sup>=0%, low-quality evidence, downgraded for risk of bias, and imprecision) for participants in the inspiratory muscle training group compared with the control group (Figure 2A). Thus, inspiratory muscle training, likely reduces AHI.

### Daytime sleepiness – Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Four studies assessed ESS as an outcome.<sup>24,25,28,31</sup> The meta-analyses showed a non-significant reduction in daytime sleepiness at -4.8 (95% CI: -9.9, -0.33, N=81, I<sup>2</sup>=80%, very low-quality evidence, downgraded for risk of bias, inconsistency, and imprecision) for participants in the inspiratory muscle training group compared with the control group (Figure 2B). Thus, inspiratory muscle training may result in a large reduction in daytime sleepiness.

### **Sleep quality – Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)**

Five studies assessed PSQI as an outcome.<sup>21,24,28,31,33</sup> The meta-analyses showed significant reduction in PSQI at -2.7 (95% CI: -3.5, -1.9, N=148, I<sup>2</sup>=10%, low-quality evidence, downgraded for risk of bias, and imprecision) for participants in the inspiratory muscle training group compared with the control group (Figure 2C). Thus, inspiratory muscle training, likely results in a large increase in sleep quality.

Figure 2C

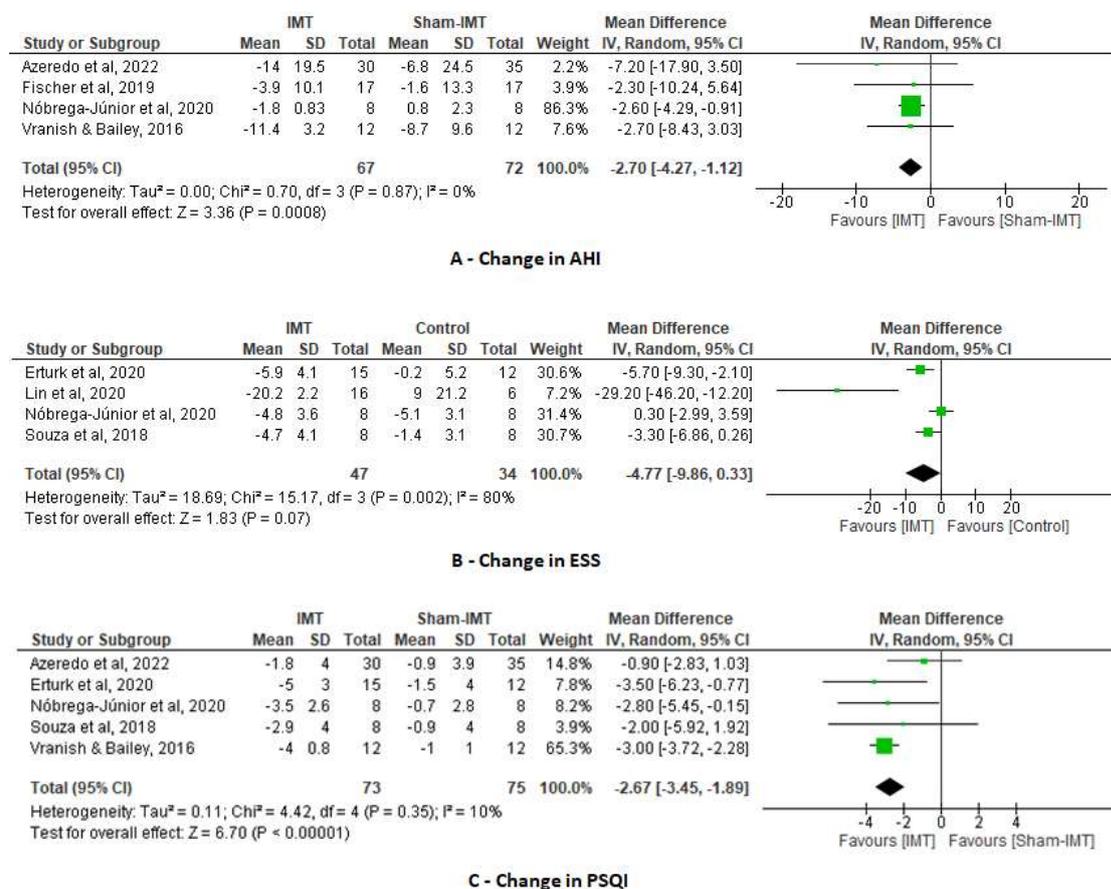


Fig. 2. Change in sleep domains —IMT versus control

### Peak oxygen uptake (VO<sub>2</sub> Peak)

Two studies assessed VO<sub>2</sub> Peak as an outcome.<sup>27,31</sup> The meta-analyses showed non-significant improvement in VO<sub>2</sub> Peak of 3.4 ml<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup> (95% CI: -2.3, 9.2, N=71, I<sup>2</sup>=93%, very low-quality evidence, downgraded for risk of bias, inconsistency, and imprecision) for participants in the inspiratory muscle training group compared with the control group (Figure 3A). Thus, inspiratory muscle training may result in little to no difference in VO<sub>2</sub> Peak.

### Systolic blood pressure (SBP)

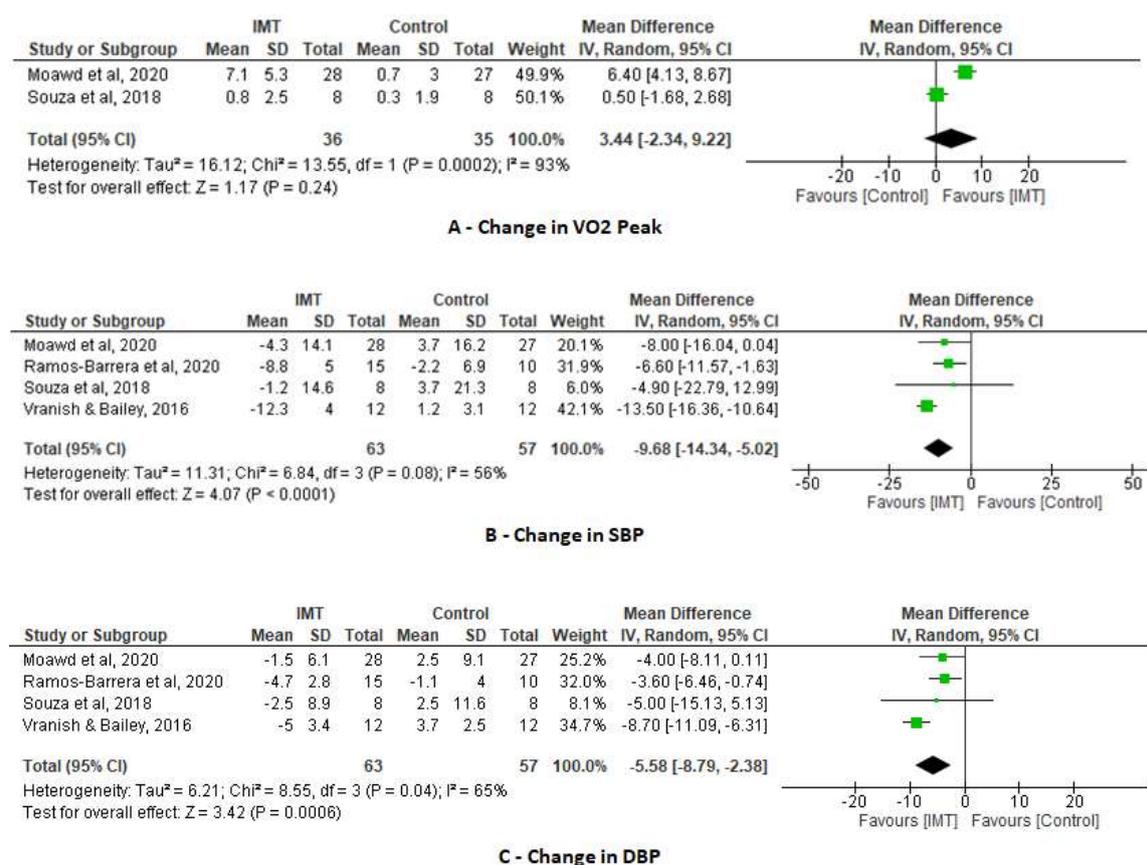
Four studies assessed SBP as an outcome.<sup>24,29,31,33</sup> The meta-analyses showed significant reduction in SBP at -9.7 mmHg (95% CI: -14.3, -5.0, N =120, I<sup>2</sup>=56%, very low-quality evidence, downgraded for risk of bias, inconsistency, and

imprecision) for participants in the inspiratory muscle training group compared with the control group (Figure 3B). Thus, inspiratory muscle training may result in a large reduction in SBP.

### Diastolic blood pressure (DBP)

Three studies assessed DBP as an outcome.<sup>24,29,31,33</sup> The meta-analyses showed significant reduction in DBP at -5.6 mmHg (95% CI: -8.8, -2.4,  $N=120$ ,  $I^2=65%$ , very low-quality evidence, downgraded for risk of bias, inconsistency, and imprecision) for participants in the inspiratory muscle training group compared with the control group (Figure 3C). Thus, inspiratory muscle training may result in a large reduction in DBP.

**Figure 3C**



**Fig. 3. Change in VO2 Peak and blood pressure— IMT versus control**

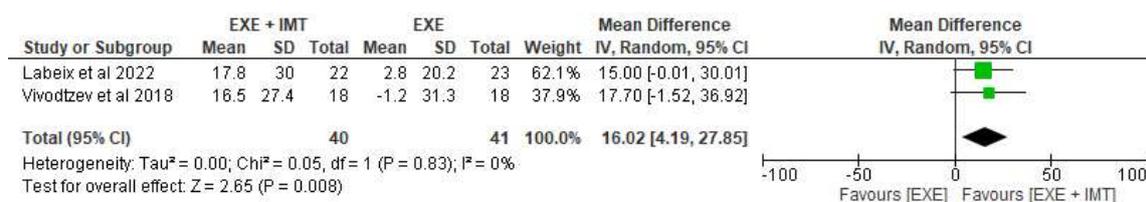
## Combined inspiratory muscle training and conventional exercise versus conventional exercise

### Maximum inspiratory pressure (MIP)

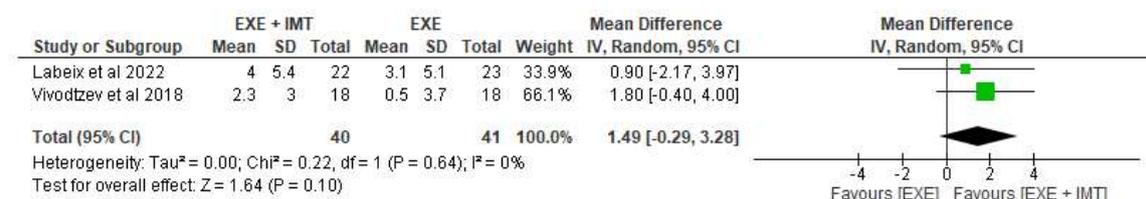
Two studies assessed MIP as an outcome.<sup>22,32</sup> The meta-analysis showed significant improvement in MIP of 16 cmH<sub>2</sub>O (95% CI: 4.2, 28.0, N=81, I<sup>2</sup>=0%, low-quality evidence, downgraded for risk of bias, and imprecision) for participants in the combined inspiratory muscle training and conventional exercise group compared with the conventional exercise group (Figure 4A). Thus, inspiratory muscle training likely results in a large increase in MIP. The Summary of findings on GRADE is shown in Supplementary Material 4.

### VO<sub>2</sub> Peak

Two studies assessed VO<sub>2</sub> Peak as an outcome.<sup>22,32</sup> The meta-analysis showed non-significant improvement in VO<sub>2</sub> Peak of 1.5 ml<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup> (95% CI: -0.3, 3.3, N=81, I<sup>2</sup>=0%, low-quality evidence, downgraded for risk of bias, and imprecision) for participants in the combined inspiratory muscle training and conventional exercise group compared with the conventional exercise group (Figure 4). Thus, inspiratory muscle training likely results in little to no difference in VO<sub>2</sub> Peak.



**A - Change in MIP**



**B - Change in VO<sub>2</sub> Peak**

**Fig. 4. Change in MIP and VO<sub>2</sub> Peak— IMT versus control**

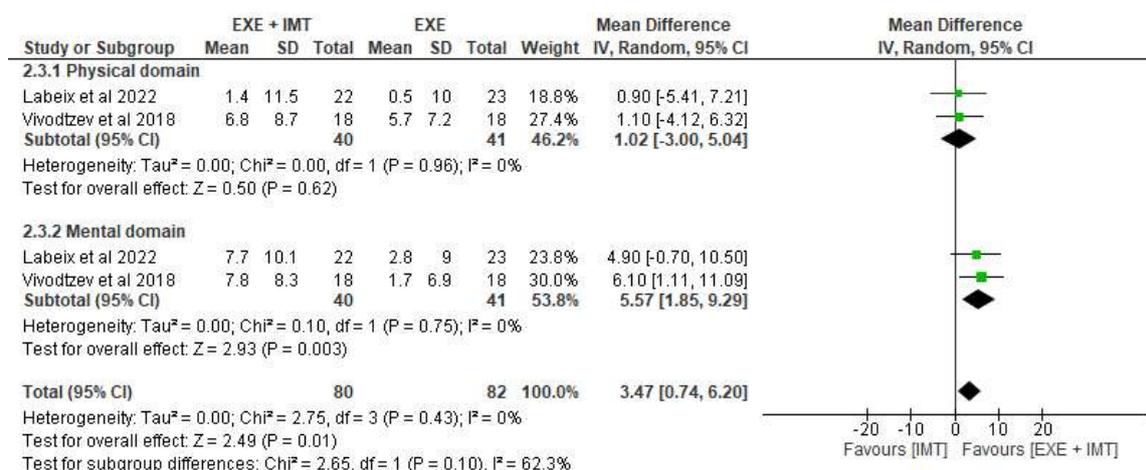
## Quality of life

### Physical domain

Two studies assessed physical domain of quality of life as an outcome.<sup>22,32</sup> The meta-analyses showed non-significant improvement in physical domain of 1.0 (95% CI: -3.0, 5.0,  $N=81$ ,  $I^2=0\%$ , low-quality evidence, downgraded for risk of bias, and imprecision) for participants in the combined inspiratory muscle training and conventional exercise group compared with the conventional exercise group (Figure 5). Thus, inspiratory muscle training likely results in little to no difference in physical domain of quality of life.

### Mental domain

Two studies assessed mental domain of quality of life as an outcome.<sup>22,32</sup> The meta-analyses showed non-significant improvement in mental domain of 5.6 (95% CI: 1.9, 9.3,  $N=81$ ,  $I^2=0\%$ , moderate-quality evidence, downgraded for imprecision) for participants in the combined inspiratory muscle training and conventional exercise group compared with the conventional exercise group (Figure 5). Thus, inspiratory muscle training likely results in a large increase in mental domain of quality of life.



**Fig. 5. Change in Physical and mental domain of QOL— IMT versus control**

**Table 3.** Quality of evidence found in studies using TMI X Sham-TMI

TaOutcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with Sham-IMT	Risk with IMT			
MIP	The mean MIP was 0	MD <b>32.01</b> higher (16.08 higher to 47.95 higher)	-	228 (7 RCTs)	⊕○○○ Very low <sup>a,b,c</sup>
MEP	The mean MEP was 0	MD <b>10.81</b> higher (34.97 lower to 56.6 higher)	-	43 (2 RCTs)	⊕○○○ Very low <sup>a,b,c</sup>
FVC	The mean FVC was 0	MD <b>8.81</b> higher (1.37 higher to 16.26 higher)	-	71 (2 RCTs)	⊕⊕○○ Low <sup>a,c</sup>
FEV <sub>1</sub>	-	SMD <b>0.27</b> higher (0.2 lower to 0.73 higher)	-	71 (2 RCTs)	⊕⊕○○ Low <sup>a,c</sup>
AHI	The mean AHI was 0	MD <b>2.7</b> lower (4.27 lower to 1.12 lower)	-	139 (4 RCTs)	⊕⊕○○ Low <sup>a,c</sup>
ESS	The mean ESS was 0	MD <b>4.77</b> lower (9.86 lower to 0.33 higher)	-	81 (4 RCTs)	⊕○○○ Very low <sup>a,b,c</sup>
PSQI	The mean PSQI was 0	MD <b>2.67</b> lower (3.45 lower to 1.89 lower)	-	148 (5 RCTs)	⊕⊕○○ Low <sup>a,c</sup>
VO <sub>2</sub> Peak	The mean VO <sub>2</sub> peak was 0	MD <b>3.44</b> higher (2.34 lower to 9.22 higher)	-	71 (2 RCTs)	⊕○○○ Very low <sup>a,b,c</sup>
SBP	The mean SBP was 0	MD <b>9.68</b> lower (14.34 lower to 5.02 lower)	-	120 (4 RCTs)	⊕○○○ Very low <sup>a,b,c</sup>
DBP	The mean DBP was 0	MD <b>5.58</b> lower (8.79 lower to 2.38 lower)	-	120 (4 RCTs)	⊕○○○ Very low <sup>a,b,c</sup>

Summary of findings:

## IMT+EXE compared to EXE for OSA

Patient or population: [OSA]

Setting:

Intervention: IMT+EXE

Comparison: EXE

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with EXE	Risk with IMT+EXE				
VO <sub>2</sub> Peak	The mean VO <sub>2</sub> peak was 0	MD 1.49 higher (0.29 lower to 3.28 higher)	-	81 (2 RCTs)	⊕⊕○○ Low <sup>a,b</sup>	
MIP	The mean MIP was 0	MD 16.02 higher (4.19 higher to 27.85 higher)	-	81 (2 RCTs)	⊕○○○ Very low <sup>a,b,c</sup>	
QOL	The mean QOL was 0	MD 3.47 higher (0.74 higher to 6.2 higher)	-	162 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>a,b</sup>	

\*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; MD: mean difference

**GRADE Working Group grades of evidence**  
**High certainty:** we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.  
**Moderate certainty:** we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.  
**Low certainty:** our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.  
**Very low certainty:** we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

- a. Studies without allocation concealment, blinding, intention-to-treat analysis, and/or sample size calculation.  
b. Imprecision = total population size less than 400.  
c. Meta-analysis with statistical significance in heterogeneity test and high I<sup>2</sup>.

Exp

I  
a  
n  
a  
t  
i  
o  
n  
s

- a. Studies without allocation concealment, blinding, intention-to-treat analysis, and/or sample size calculation.  
b. Meta-analysis with statistical significance in heterogeneity test and high I<sup>2</sup>.  
c. Imprecision = total population size less than 400

## DISCUSSION

The main results of our systematic review indicate that inspiratory muscle training is effective in increasing the inspiratory muscle strength, apnea-hypopnea index, sleep quality, FVC, as well as in reducing blood pressure (SBP/DBP) in patients with OSA. Moreover, adding inspiratory muscle training to conventional

exercise may be effective in improving inspiratory muscle strength and mental domains of quality of life compared to conventional exercise alone in people with OSA. Despite this, the certainty of the evidence was low to very low.

This systematic review with meta-analysis is important because it analyzes inspiratory muscle training as a potential treatment modality in the rehabilitation of patients with OSA. These findings highlight the importance of including respiratory muscle assessment as part of the assessment and selection of patients who might benefit from inspiratory muscle training.

Our systematic review showed that inspiratory muscle training is effective in increasing inspiratory muscle strength. In our meta-analysis, the mean of the MIP in the analyzed studies in the inspiratory muscle training group was 80.0 cmH<sub>2</sub>O at baseline, and it was 117.9 cmH<sub>2</sub>O at the end of the intervention. Specifically, the mean difference in the MIP was 32 cmH<sub>2</sub>O, favoring inspiratory muscle training, which represents an improvement of 47.5 %. We found no studies that estimated the minimal clinically important difference in patients with OSA. However, Iwakura et al.,<sup>35</sup> estimate the minimal clinically important difference in patients with chronic obstructive pulmonary disease of 17.2 cmH<sub>2</sub>O.<sup>35</sup>

Our meta-analysis indicates a reduction of -2.7 in apnea-hypopnea index. In accordance with Vranish & Bailey, 2016,<sup>33</sup> muscle training with inspiratory exercise can reduce blood pressure and serum catecholamine levels, thus improving sleep quality in individuals with ongoing nocturnal apnea and hypoxemia, even though there is no change in the apnea-hypopnea index.<sup>33</sup> Besides the improvement in the apnea index, our results also indicate a reduction in the blood pressure as well as an improvement in sleep quality.

Sleep quality is an important indicator to assess the impact of OSA. In addition, sleep quality is a very important outcome in studies involving treatment interventions in this population. The mean of PSQI in the analyzed studies in inspiratory muscle training group was 8 at baseline, and it was 4 at the end of the intervention. The overall score in PSQI classifies the quality of sleep as good (0 to 4 points) or bad (>5 points). Our meta-analysis indicates a reduction of -2.8 in PSQI, which resulted in a clinically significant improvement in sleep quality measured by PSQI.

In this study, no statistically significant changes were found in the ESS score after inspiratory muscle training compared to usual care. Despite this, our meta-analysis indicates a reduction of -4.8 in ESS, favoring the inspiratory muscle training group compared to the usual care group. It is important to note that the minimal clinically important improvement in ESS lies between -2 and -3, thus the mean change observed in this systematic review might be clinically significant.

An assessment of respiratory muscle strength should be considered in patients with OSA before commencement of a rehabilitation program. This screening will help professionals identify patients with low respiratory muscle strength, and to propose respiratory muscle training to enhance functional abilities.

### **Study limitations**

Given the small pool of available studies, some caution is warranted when interpreting our results. A notable limitation of the included studies is the small sample sizes in the studies. Finally, the different protocols used to assess the patients and to apply the inspiratory muscle training also limited the number of studies in this meta-analysis.

### **CONCLUSION**

Considering the available studies, this systematic review showed that inspiratory muscle training is effective in increasing the inspiratory muscle strength, apnea-hypopnea index, sleep quality, FVC and reduces blood pressure. Moreover, adding inspiratory muscle training to conventional exercise may be effective in improving inspiratory muscle strength and mental domains of quality of life compared to conventional exercise alone in patients with OSA.

Conflict of interest: The authors declare that there are no conflicts of interests.

### **REFERENCES**

1. Stansbury RC1, Strollo PJ. Clinical manifestations of sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015;7(9):E298-310. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.09.13
2. 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. Doi: [10.1378/chest.130.6.1757](https://doi.org/10.1378/chest.130.6.1757)
3. Rizzi CF, Cintra F, Risso T, Pulz C, Tufik S, Paola A, Poyares D. Exercise capacity and obstructive sleep apnea in lean subjects. *Chest.* 2010;137(1):109–14. Doi: [10.1378/chest.09-1201](https://doi.org/10.1378/chest.09-1201)
4. 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. doi: 10.1183/09031936.00190208
5. Lim DC, Pack AI. Obstructive Sleep Apnea: Update and Future. *Annu Rev Med.* 2017;68:99-112. Doi: 10.1146/annurev-med-042915-102623
6. Strollo Jr PJ, Sanders MH, Constantino Jp, Walsh SK, Stiller RA, Atwood Jr CW. Split-Night studies for the diagnosis and treatment of sleep-disordered breathing. *Sleep* 1996; 19(10):S255-S9. Doi: [10.1093/sleep/19.suppl\\_10.s255](https://doi.org/10.1093/sleep/19.suppl_10.s255)
7. Gomes Neto M, Martinez BP, Reis HFC, Carvalho VO. Pre- and postoperative inspiratory muscle training in patients undergoing cardiac surgery: systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil.* 2017;31(4):454-64. Doi: 10.1177/0269215516648754
8. 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(4):1502-7. Doi: 10.1016/j.ijcard.2012.04.029

9. 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(2):416-25. Doi: 10.1183/09031936.00031810
10. Hsu B, Emperumal CP, Grbach VX, Padilla M, Enciso R. Effects of respiratory muscle therapy on obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2020;16(5):785-801. Doi: 10.5664/jcsm.8318
11. Cavalcante-Leão BL, Araujo CM, Ravazzi GC, Basso IB, Guariza-Filho O, Taveira KVM, et al. Effects of respiratory training on obstructive sleep apnea: systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath*. 2022;26:1527-37. Doi: 10.1007/s11325-021-02536-4
12. Torres-Castro R, Solis-Navarro L, Puppo H, Alcaraz-Serrano V, Vasconcello-Castillo L, Vilaró J, et al. Respiratory Muscle Training in Patients with Obstructive Sleep Apnoea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clocks Sleep*. 2022;4(2):219-29. doi: 10.3390/clockssleep4020020
13. 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
14. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021)* [Internet]. Cochrane, 2021 [cited 2021 Aug 11]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook> [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).14.
15. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016; 5:210, Doi: 10.1186/s13643-016-0384-4

16. Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro scale for rating of quality randomized controlled trials. *PhysTher* 2003;83(8):713–21.
17. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327:557. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>
18. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4, The Cochrane Collaboration; 2020.
19. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brosek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence—inconsistency. *J Clin Epidemiol* 2011;64:1294–302. Doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.03.017
20. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brosek J, Alonso-Coello P, Rind D., et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011;64:1283–93. Doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.012
21. Azeredo LM, Souza LC, Guimarães BLS, Puga FP, Behrens NSCS, Lugon JR. Inspiratory muscle training as adjuvant therapy in obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Braz J Med Biol Res*. 2022;55:e12331. doi: 10.1590/1414-431X2022e12331
22. Labeix P, Berger M, Zellag A, Garcin A, Barthelemy JC, Roche F, et al. Resistance Training of Inspiratory Muscles After Coronary Artery Disease May Improve Obstructive Sleep Apnea in Outpatient Cardiac Rehabilitation: RICAOS Study. *Front Physiol*. 2022;13:846532. doi: 10.3389/fphys.2022.846532
23. Ferreira STBP, Brasileiro-Santos MS, Teixeira JB, Rabello MCS, de Lorena VMB, Farah BQ, et al. Clinical safety and hemodynamic, cardiac autonomic and inflammatory responses to a single session of inspiratory muscle training in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2022;26(1):99-108. doi: 10.1007/s11325-021-02364-6

24. 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. *Heart Lung*. 2020;49(6):940-8. doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.07.014
25. Lin HC, Chiang LL, Ong JH, Tsai KL, Hung CH, Lin CY. The effects of threshold inspiratory muscle training in patients with obstructive sleep apnea: a randomized experimental study. *Sleep Breath*. 2020;24(1):201-9. Doi: 10.1007/s11325-019-01862-y
26. Lin HY, Chang CJ, Chiang CC, Su PL, Lin CY, Hung CH. 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
27. Moawd SA, Azab AR, Alrawaili SM, Abdelbasset WK. Inspiratory Muscle Training in Obstructive Sleep Apnea Associating Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized Control Study. *Biomed Res Int*. 2020; 12;2020:5036585. doi: 10.1155/2020/5036585
28. Nóbrega-Júnior JCN, Andrade AD, Andrade EAM, Andrade MA, 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
29. Ramos-Barrera GE, DeLucia CM, Bailey EF. Inspiratory muscle strength training lowers blood pressure and sympathetic activity in older adults with OSA: a randomized controlled pilot trial. *J Appl Physiol*. 1985. 2020;129(3):449-58. Doi: 10.1152/jappphysiol.00024.2020

30. Fischer MK, Prikladnicki A, Martinez D. Inspiratory muscle training and obstructive sleep apnea in older persons: a randomized clinical trial. *Sleep Sci.* 2019;12:31-32.
31. Souza AKF, Andrade AD, Medeiros AIC, de Aguiar MIR, Rocha TDS, Pedrosa RP, et al. 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):631-9. doi: 10.1007/s11325-017-1591-5
32. Vivodtzev I, Tamisier R, Croteau M, Borel JC, 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;20:634-43. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-211152
33. Vranish JR, Bailey EF. Inspiratory Muscle Training Improves Sleep and Mitigates Cardiovascular Dysfunction in Obstructive Sleep Apnea. *Sleep.* 2016;39(6):1179-85. doi: 10.5665/sleep.5826
34. Arikan H, Bellur N, Caliskan H, Saglam M, Vardar-Yagli N, Calik E, et al. Inspiratory muscle training in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J.* 2012;40:P491.
35. Iwakura M, Okura K, Kubota M, Sugawara K, Kawagoshi A, Takahashi H, et al. Estimation of minimal clinically important difference for quadriceps and inspiratory muscle strength in older outpatients with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study. *Phys Ther Res.* 2020;24(1):35-42. doi: 10.1298/ptr.E10049

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

### **REFERÊNCIAS**

1. The Lancet. Waking up to the importance of sleep. The Lancet. 2022;400:1033-47.

2. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Washington: Global Initiative for Asthma; 2021.
3. Souza-Machado CD, Souza-Machado A, Cruz AA. Asthma Mortality Inequalities in Brazil: Tolerating the Unbearable. *Scientific World J.* 2012;2012:1-2. <https://doi.org/10.1100/2012/625829>
4. Al-Lawati F, Al-Mubaihsi SM, Jayakrishnan B, Rizvi S, Al-Abri MA. Obstructive sleep apnea in patients with severe asthma: Prevalence and association between severity and asthma control. *Ann Thorac Med.* 2022;17:118-23. <https://doi.org/10.4103/atm.atm.375.21>
5. Song P, Adeloye D, Salim H, Santos JP, Campbell H, Sheikh A, Rudan I. Global, regional, and national prevalence of asthma in 2019: a systematic analysis and modelling study. *J Glob Health.* 2022;12:04052. doi:10.7189/jogh.12.04052
6. Davies SE, Bishopp A, Wharton S, Turner AM, Mansur AH. The association between asthma and obstructive sleep apnea (OSA): A systematic review. *J Asthma.* 2019;56(2):118-29. doi:10.1080/02770903.2018.1444049
7. Guilleminault C, Quera-Salva MA, Powell N, Riley R, Romaker A, Partinen M, et al. Nocturnal asthma: snoring, small pharynx and nasal CPAP. *Eur Respir J.* 1988;1(10):902-7.
8. Teodorescu M, Polomis DA, Hall SV, Teodorescu MC, Gangon RE, Peterson AG, et al. Association of obstructive sleep apnea risk with asthma control in adults. *Chest.* 2010;138(3):543-50. doi:10.1378/chest.09-3066
9. Ciftci TU, Ciftci B, Guven SF, Kokturk O, Turktas H. Effect of nasal continuous positive airway pressure in uncontrolled nocturnal asthmatic patients with

obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Med.* 2005 May;99(5):529-34. Doi: 10.1016/j.rmed.2004.10.011

10. Prasad B, Nyenhuis SM, Imayama I, Siddiqi A, Teodorescu M. Asthma and Obstructive Sleep Apnea Overlap: What Has the Evidence Taught Us?. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(11):1345-57. doi:10.1164/rccm.201810-1838TR

11. Azeredo LM, Souza LC, Guimarães BLS, Puga FP, Behrens NSCS, Lugon JR. Inspiratory muscle training as adjuvant therapy in obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Braz J Med Biol Res.* 2022;55:e12331. doi: 10.1590/1414-431X2022e12331

## **ANEXOS**

ANEXO A - FERRAMENTA DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DE ESTUDOS COM DADOS DE PREVALÊNCIA DESENVOLVIDA PELO GRUPO DE ESTUDOS DO JOANNA BRIGGS INSTITUTE (JBI)

<b>Questões</b>
1. A estrutura da amostra é apropriada para representar a população-alvo?
2. Os participantes do estudo foram selecionados de maneira apropriada?
3. O tamanho da amostra foi adequado?
4. Os sujeitos do estudo foram descritos detalhadamente?
5. A análise de dados foi realizada em uma parcela suficiente da amostra identificada?
6. Foram utilizados métodos válidos para a identificação da condição?
7. A condição estudada foi medida de maneira padrão e confiável para todos os participantes?
8. Houve uma análise estatística apropriada?
9. A taxa de resposta foi adequada? Caso a taxa de resposta tenha sido baixa, ela foi gerenciada adequadamente?

## ANEXO B - ESCALA PEDRO

**Escala de PEDro – Português (Brasil)**

1. Os critérios de elegibilidade foram especificados	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
2. Os sujeitos foram aleatoriamente distribuídos por grupos (num estudo cruzado, os sujeitos foram colocados em grupos de forma aleatória de acordo com o tratamento recebido)	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
3. A alocação dos sujeitos foi secreta	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
4. Inicialmente, os grupos eram semelhantes no que diz respeito aos indicadores de prognóstico mais importantes	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
5. Todos os sujeitos participaram de forma cega no estudo	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
6. Todos os terapeutas que administraram a terapia fizeram-no de forma cega	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
7. Todos os avaliadores que mediram pelo menos um resultado-chave, fizeram-no de forma cega	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
8. Mensurações de pelo menos um resultado-chave foram obtidas em mais de 85% dos sujeitos inicialmente distribuídos pelos grupos	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
9. Todos os sujeitos a partir dos quais se apresentaram mensurações de resultados receberam o tratamento ou a condição de controle conforme a alocação ou, quando não foi esse o caso, fez-se a análise dos dados para pelo menos um dos resultados-chave por “intenção de tratamento”	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
10. Os resultados das comparações estatísticas inter-grupos foram descritos para pelo menos um resultado-chave	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
11. O estudo apresenta tanto medidas de precisão como medidas de variabilidade para pelo menos um resultado-chave	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:

A escala PEDro baseia-se na lista de Delphi, desenvolvida por Verhagen e colegas no Departamento de Epidemiologia, da Universidade de Maastricht (Verhagen AP et al (1988). *The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomised clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. Journal of Clinical Epidemiology*, 51(12):1235-41). A lista, na sua maior parte, baseia-se num “consenso de peritos” e não em dados empíricos. Incluíram-se na escala de PEDro dois itens adicionais, que não constavam da lista de Delphi (os itens 8 e 10 da escala de PEDro). À medida que forem disponibilizados mais dados empíricos, pode vir a ser possível ponderar os itens da escala de forma a que a pontuação obtida a partir da aplicação da escala PEDro reflita a importância de cada um dos itens da escala.

O objetivo da escala PEDro consiste em auxiliar os utilizadores da base de dados PEDro a identificar rapidamente quais dos estudos controlados aleatorizados, ou quase-aleatorizados, (ou seja, ECR ou ECC) arquivados na base de dados PEDro poderão ter validade interna (critérios 2-9), e poderão conter suficiente informação estatística para que os seus resultados possam ser interpretados (critérios 10-11). Um critério adicional (critério 1) que diz respeito à validade externa (ou “potencial de generalização” ou “aplicabilidade” do estudo clínico) foi mantido para que a *Delphi list* esteja completa, mas este critério não será usado para calcular a pontuação PEDro apresentada no endereço PEDro na internet.

A escala PEDro não deverá ser usada como uma medida da “validade” das conclusões de um estudo. Advertimos, muito especialmente, os utilizadores da escala PEDro de que estudos que revelem efeitos significativos do tratamento e que obtenham pontuação elevada na escala PEDro não fornecem, necessariamente, evidência de que o tratamento seja clinicamente útil. Adicionalmente, importa saber se o efeito do tratamento foi suficientemente expressivo para poder ser considerado clinicamente justificável, se os efeitos positivos superam os negativos, e aferir a relação de custo-benefício do tratamento. A escala não deve ser utilizada para comparar a “qualidade” de estudo clínicos realizados em diferentes áreas de terapia, principalmente porque algumas áreas da prática da fisioterapia não é possível satisfazer todos os itens da escala.

Modificada pela última vez em 21 de Junho de 1999

Tradução em Português vez em 13 de Maio de 2009

Ajustes ortográficos para a versão Português-Brasileiro em 12 de Agosto de 2010

**Indicações para a administração da escala PEDro:**

- Todos os critérios **A pontuação só será atribuída quando um critério for claramente satisfeito**. Se numa leitura literal do relatório do ensaio existir a possibilidade de um critério não ter sido satisfeito, esse critério não deve receber pontuação.
- Critério 1 Este critério pode considerar-se satisfeito quando o relatório descreve a origem dos sujeitos e a lista de requisitos utilizados para determinar quais os sujeitos eram elegíveis para participar no estudo.
- Critério 2 Considera-se que num determinado estudo houve alocação aleatória se o relatório referir que a alocação dos sujeitos foi aleatória. O método de aleatoriedade não precisa de ser explícito. Procedimentos tais como lançamento de dados ou moeda ao ar podem ser considerados como alocação aleatória. Procedimentos de alocação quase-aleatória tais como os que se efetuam a partir do número de registo hospitalar, da data de nascimento, ou de alternância, não satisfazem este critério.
- Critério 3 *Alocação secreta* significa que a pessoa que determinou a elegibilidade do sujeito para participar no ensaio desconhecia, quando a decisão foi tomada, o grupo a que o sujeito iria pertencer. Deve atribuir-se um ponto a este critério, mesmo que não se diga que a alocação foi secreta, quando o relatório refere que a alocação foi feita a partir de envelopes opacos fechados ou que a alocação implicou o contato com o responsável pela alocação dos sujeitos por grupos, e este último não participou do ensaio.
- Critério 4 No mínimo, nos estudos de intervenções terapêuticas, o relatório deve descrever pelo menos uma medida da gravidade da condição a ser tratada e pelo menos uma (diferente) medida de resultado-chave que caracterize a linha de base. O examinador deve assegurar-se de que, com base nas condições de prognóstico de início, não seja possível prever diferenças clinicamente significativas dos resultados, para os diversos grupos. Este critério é atingido mesmo que somente sejam apresentados os dados iniciais do estudo.
- Critérios 4, 7-11 *Resultados-chave* são resultados que fornecem o indicador primário da eficácia (ou falta de eficácia) da terapia. Na maioria dos estudos, utilizam mais do que uma variável como medida de resultados.
- Critérios 5-7 *Ser cego para o estudo* significa que a pessoa em questão (sujeito, terapeuta ou avaliador) não conhece qual o grupo em que o sujeito pertence. Mais ainda, sujeitos e terapeutas só são considerados "cegos" se for possível esperar-se que os mesmos sejam incapazes de distinguir entre os tratamentos aplicados aos diferentes grupos. Nos ensaios em que os resultados-chave são relatados pelo próprio (por exemplo, escala visual análoga, registo diário da dor), o avaliador é considerado "cego" se o sujeito foi "cego".
- Critério 8 Este critério só se considera satisfeito se o relatório referir explicitamente *tanto* o número de sujeitos inicialmente alocados nos grupos *como* o número de sujeitos a partir dos quais se obtiveram medidas de resultados-chave. Nos ensaios em que os resultados são medidos em diferentes momentos no tempo, um resultado-chave tem de ter sido medido em mais de 85% dos sujeitos em algum destes momentos.
- Critério 9 Uma análise de *intenção de tratamento* significa que, quando os sujeitos não receberam tratamento (ou a condição de controle) conforme o grupo atribuído, e quando se encontram disponíveis medidas de resultados, a análise foi efetuada como se os sujeitos tivessem recebido o tratamento (ou a condição de controle) que lhes foi atribuído inicialmente. Este critério é satisfeito, mesmo que não seja referida a análise por intenção de tratamento, se o relatório referir explicitamente que todos os sujeitos receberam o tratamento ou condição de controle, conforme a alocação por grupos.
- Critério 10 Uma *comparação estatística inter-grupos* implica uma comparação estatística de um grupo com outro. Conforme o desenho do estudo, isto pode implicar uma comparação de dois ou mais tratamentos, ou a comparação do tratamento com a condição de controle. A análise pode ser uma simples comparação dos resultados medidos após a administração do tratamento, ou a comparação das alterações num grupo em relação às alterações no outro (quando se usou uma análise de variância para analisar os dados, esta última é frequentemente descrita como interação grupo versus tempo). A comparação pode apresentar-se sob a forma de hipóteses (através de um valor de p, descrevendo a probabilidade dos grupos diferirem apenas por acaso) ou assumir a forma de uma estimativa (por exemplo, a diferença média ou a diferença mediana, ou uma diferença nas proporções, ou um número necessário para tratar, ou um risco relativo ou um razão de risco) e respectivo intervalo de confiança.
- Critério 11 Uma *medida de precisão* é uma medida da dimensão do efeito do tratamento. O efeito do tratamento pode ser descrito como uma diferença nos resultados do grupo, ou como o resultado em todos os (ou em cada um dos) grupos. *Medidas de variabilidade* incluem desvios-padrão (DP's), erros-padrão (EP's), intervalos de confiança, amplitudes interquartis (ou outras amplitudes de quantis), e amplitudes de variação. As medidas de precisão e/ou as medidas de variabilidade podem ser apresentadas graficamente (por exemplo, os DP's podem ser apresentados como barras de erro numa figura) desde que aquilo que é representado seja inequivocamente identificável (por exemplo, desde que fique claro se as barras de erro representam DP's ou EP's). Quando os resultados são relativos a variáveis categóricas, considera-se que este critério foi cumprido se o número de sujeitos em cada categoria é apresentado para cada grupo.

## ANEXO C - ÍNDICE DE QUALIDADE DE SONO DE PITTSBURGH - PSQI

Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_  
 Data: \_\_\_\_\_

*Instruções:*

As seguintes perguntas são relativas aos seus hábitos de sono durante o **último mês somente**. Suas respostas devem indicar a lembrança mais exata da **maioria** dos dias e noites do último mês. Por favor, responda a todas as perguntas.

1. Durante o último mês, quando você geralmente foi para a cama à noite?

Hora usual de deitar \_\_\_\_\_

2. Durante o último mês, quanto tempo (em minutos) você geralmente levou para dormir à noite?

Número de minutos \_\_\_\_\_

3. Durante o último mês, quando você geralmente levantou de manhã?

Hora usual de levantar \_\_\_\_\_

4. Durante o último mês, quantas horas de sono você teve por noite? (Este pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama).

Horas de sono por noite \_\_\_\_\_

Para cada uma das questões restantes, marque a **melhor (uma)** resposta. Por favor, responda a todas as questões.

5. Durante o último mês, com que frequência você **teve dificuldade de dormir** porque você...

(a) Não conseguiu adormecer em até 30 minutos

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_

1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

(b) Acordou no meio da noite ou de manhã cedo

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_

1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

(c) Precisou levantar para ir ao banheiro

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_

1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

(d) Não conseguiu respirar confortavelmente

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_

1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

(e) Tossiu ou roncou forte

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
 1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

(f) Sentiu muito frio

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
 1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

(g) Sentiu muito calor

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
 1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

(h) Teve sonhos ruins

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
 1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

(i) Teve dor

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
 1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

(j) Outra(s) razão(ões), por favor descreva \_\_\_\_\_  
 Com que frequência, durante o último mês, você teve dificuldade para dormir devido a essa razão?

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
 1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

6. Durante o último mês, como você classificaria a qualidade do seu sono de uma maneira geral?

Muito boa \_\_\_\_\_

Boa \_\_\_\_\_

Ruim \_\_\_\_\_

Muito ruim \_\_\_\_\_

7. Durante o último mês, com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou "por conta própria") para lhe ajudar a dormir?

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_

1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

8. No último mês, com que frequência você teve dificuldade de ficar acordado enquanto dirigia, comia ou participava de uma atividade social (festa, reunião de amigos, trabalho, estudo)?

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_

1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

9. Durante o último mês, quão problemático foi para você manter o entusiasmo (ânimo) para fazer as coisas (suas atividades habituais)?

Nenhuma dificuldade \_\_\_\_\_

Um problema leve \_\_\_\_\_

Um problema razoável \_\_\_\_\_  
 Um grande problema \_\_\_\_\_

10. Você tem um(a) parceiro [esposo(a)] ou colega de quarto?

Não \_\_\_\_\_

Parceiro ou colega, mas em outro quarto \_\_\_\_\_

Parceiro no mesmo quarto, mas não na mesma cama \_\_\_\_\_

Parceiro na mesma cama \_\_\_\_\_

Se você tem um parceiro ou colega de quarto, pergunte a ele/ela com que frequência, no último mês, você teve ...

(a) Ronco forte

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_

1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

(b) Longas paradas na respiração enquanto dormia

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_

1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

(c) Contrações ou puxões nas pernas enquanto você dormia

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_

1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

(d) Episódios de desorientação ou confusão durante o sono

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_

1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

(e) Outras alterações (inquietações) enquanto você dorme; por favor, descreva

\_\_\_\_\_

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_

1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

## ANEXO D - ESCALA DE SONOLÊNCIA EXCESSIVA DIURNA DE EPWORTH

**ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH**

<b>Qual possibilidade de você cochilar ou adormecer nas seguintes situações?</b>	<b>Chance de cochilar - 0 a 3</b>
1. Sentado e lendo	
2. Vendo televisão	
3. Sentado em lugar público sem atividades como sala de espera, cinema, teatro, igreja	
4. Como passageiro de carro, trem ou metro andando por 1 hora sem parar	
5. Deitado para descansar a tarde	
6. Sentado e conversando com alguém	
7. Sentado após uma refeição sem álcool	
8. No carro parado por alguns minutos no durante trânsito	
<b>Total</b>	

- 0** - nenhuma chance de cochilar
- 1** - pequena chance de cochilar
- 2** – moderada chance de cochilar
- 3** - alta chance de cochilar

**Dez ou mais pontos** – sonolência excessiva que deve ser investigada

## **FINANCIAMENTO**

## **6 FINANCIAMENTO**

Este estudo foi totalmente financiado pelo programa de Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

