

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências

Cardiovasculares

**Treinamento muscular inspiratório em pacientes portadores
de diabetes mellitus do tipo 2 com fraqueza muscular
inspiratória**

Ana Paula dos Santos Corrêa

Orientador: Prof. Dr. Ruy Silveira Moraes Filho

**Porto Alegre, Dezembro 2008
Brasil – RS.**

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências

Cardiovasculares

**Treinamento muscular inspiratório em pacientes portadores
de diabetes mellitus do tipo 2 com fraqueza muscular
inspiratória**

Ana Paula dos Santos Corrêa

Orientador: Prof. Dr. Ruy Silveira Moraes Filho

*Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde: Cardiologia e Ciências
Cardiovasculares para obtenção do título de
Mestre em Ciências Cardiovasculares*

**Porto Alegre, Dezembro 2008
Brasil – RS.**

À minha família

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor **Ruy Silveira Moraes Filho**, orientador deste trabalho, pelo apoio, confiança, exemplo profissional e pela oportunidade de convivência dentro de um grupo de pesquisa.

A amiga **Carine Callegaro**, pelo apoio, carinho, incentivo e por acreditar em mim.

As colaboradoras e grandes amigas, **Fernanda Balzan**, **Lorena Mundstock**, pelo companheirismo e dedicação durante a randomização da amostra e auxílio durante os exames. Foi um privilégio conviver com vocês.

Aos bolsistas **Bárbara Campos**, **Ricardo Turck**, **Priscila Marchi**, pela seleção cuidadosa e criteriosa dos pacientes que participaram deste estudo.

Aos colegas e funcionários do setor de Métodos não-invasivos, **Cleuza**, **Sandra**, **Silvana**, **Simone**, **Madalena**, **Doris**, **Carla**, pelo auxílio na marcação e preparação dos exames realizados na unidade. Em especial, à equipe de médicos da Unidade de Métodos Não-Invasivos, **Roberto Gabriel Salvaro**, **Leandro Becker**, pela fundamental ajuda na realização dos exames de ergoespirometria.

À grande amiga **Sirlei Reis**, pela ajuda, confiança, carinho, apoio e incentivo constante. Serei sempre grata.

Aos funcionários do serviço de Pneumologia, em especial ao **Júlio e a Maria Ângela**, pela ajuda na realização e interpretação dos exames de espirometria.

Ao engenheiro **Elton Ferlin**, pela interpretação dos dados referentes a este trabalho.

Aos funcionários do Grupo de Pesquisa e Pós-graduação do Hospital de Clínicas, pela ajuda no gerenciamento e alocação dos recursos necessários para realização deste projeto.

À Coordenação de Aperfeiçoamento do Pessoal de Nível Superior (**CAPES**), pelo apoio financeiro durante o período do mestrado.

Aos **pacientes** do Ambulatório de Endocrinologia do HCPA, pela disponibilidade, confiança e amizade.

A todas as pessoas que direta ou indiretamente me apoiaram durante esta caminhada.

E por fim, agradeço à você **mãe**, minha grande incentivadora que sempre me apoiou e acreditou que tudo daria certo. Agradeço aos meus irmãos **Valdomiro** e **Claudiomiro** que não mediram esforços para me ajudar e sempre torceram por mim. Agradeço também ao meu namorado, **Fernando**, pelo incentivo, amor, confiança e pelo imenso carinho ao qual me dedica.

Muito obrigada!

SUMÁRIO

	<i>Pág.</i>
Lista de Abreviaturas	<i>VI</i>
Lista de Figuras	<i>VIII</i>
Lista de Tabelas	<i>IX</i>
Lista de Anexos	<i>X</i>
Resumo	<i>XI</i>
Abstract	<i>XII</i>
Capítulo I – Artigo de Revisão	<i>XIII</i>
Introdução.....	<i>1</i>
Neuropatia diabética.....	<i>1</i>
Complicações pulmonares no DM.....	<i>5</i>
Alterações da musculatura respiratória no DM.....	<i>8</i>
Alterações da musculatura respiratória no exercício.....	<i>11</i>
Efeitos do Treinamento Muscular Inspiratório.....	<i>12</i>
Hipótese.....	<i>13</i>
Objetivo Geral.....	<i>14</i>
Objetivos Específicos.....	<i>14</i>
Capítulo II – Artigo em Português	<i>27</i>
Introdução	<i>28</i>
Métodos	<i>29</i>
Resultados	<i>35</i>
Discussão	<i>44</i>
Conclusão	<i>50</i>
Referências Bibliográficas	<i>51</i>
Capítulo III – Artigo em Inglês	<i>56</i>

LISTA DE ABREVIATURAS

DM	= diabetes mellitus
DM1	= diabetes mellitus do tipo 1
DM2	= diabetes mellitus do tipo 2
NAC	= neuropatia autonômica cardiovascular
SNA	= sistema nervoso autônomo
VFC	= variabilidade da frequência cardíaca
D _{CO}	= capacidade de difusão do monóxido de carbono
CO	= monóxido de carbono
VEF1	= volume expiratório final no primeiro segundo
CVF	= capacidade vital forçada
VVM	= ventilação voluntária máxima
P _{di}	= pressão transdiafragmática
P _{es}	= pressão esofágica
P _{ga}	= pressão gástrica
PI _{máx}	= pressão inspiratória máxima
PI _{máx} S/ PI _{máx}	= máxima pressão inspiratória sustentada em relação à PImáx
TMI	= treinamento muscular inspiratório
TMI-P	= TMI-Placebo
TECP	= teste cardiopulmonar de esforço
VO ₂	= consumo de oxigênio
VCO ₂	= produção de gás carbônico
R	= quociente respiratório

V_E = volume minuto

FC = frequência cardíaca

PA = pressão arterial

IMC = índice de massa corporal

RRmed = média de todos os intervalos RR

SDNN = desvio-padrão de todos os intervalos RR normais

RMSSD = raiz quadrada da média das diferenças sucessivas entre intervalos RR

adjacentes elevadas ao quadrado

pNN50% = porcentagem das diferenças sucessivas entre os intervalos RR

adjacentes superiores a 50ms

LISTA DE FIGURAS

CAPITULO II

FIGURA 1.	Desenho do estudo e alocação dos sujeitos conforme o grupo de intervenção.	36
FIGURA 2.	Pressão inspiratória máxima ($PI_{máx}$) antes e após 8 semanas de treinamento..	38
FIGURA 3.	Tempo em $PI_{máx}$	39
FIGURA 4.	Máxima pressão inspiratória sustentada em relação à $PI_{máx}$, antes e após 8 semanas de treinamento.....	40
FIGURA 5.	Valores semanais da Pressão inspiratória máxima durante o período de treinamento.....	40

LISTA DE TABELAS

TABELA 1.	Características clínicas dos pacientes	37
TABELA 2.	Capacidade funcional pulmonar.....	41
TABELA 3.	Capacidade Cardiopulmonar	42
TABELA 4.	Variabilidade da Frequência Cardíaca no domínio do tempo.....	43
TABELA 5.	Análise espectral da frequência cardíaca em repouso e no ortostatismo passivo	44

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1 Termo de Consentimento Livre e Informado.....

ANEXO 2 Equações da da $P_{i_{máx}}$ Prevista.....

RESUMO

Introdução. Pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) podem apresentar fraqueza da musculatura inspiratória. O efeito do treinamento muscular inspiratório (TMI) nesses pacientes ainda é desconhecido.

Objetivos. Avaliar os efeitos do TMI sobre a força muscular inspiratória, a função pulmonar, a capacidade funcional e a modulação autonômica em pacientes com DM2 com fraqueza da musculatura inspiratória.

Métodos. A pressão inspiratória máxima ($PI_{máx}$) foi avaliada em uma amostra de 148 pacientes com DM2 da qual 25 pacientes com $PI_{máx} \leq 70\%$ do previsto foram randomizados para um programa de 8 semanas de TMI diário ($n=12$) ou TMI-placebo ($n=13$). A $PI_{máx}$, a função pulmonar, o consumo máximo de oxigênio e a variabilidade da frequência cardíaca foram avaliados antes e após o TMI.

Resultados. Do total de pacientes avaliados, 29,05% (43 pacientes) apresentaram fraqueza muscular inspiratória. O TMI aumentou significativamente a $PI_{máx}$ (118%) e a resistência muscular inspiratória (320%), sem alterar a função pulmonar, a capacidade funcional e a modulação autonômica.

Conclusões. O TMI, em pacientes com DM2 e fraqueza dos músculos inspiratórios, aumentou significativamente a $PI_{máx}$ sem modificar a função pulmonar, a capacidade funcional e a modulação autonômica.

Palavras-chave: Diabetes mellitus; fraqueza muscular inspiratória; treinamento muscular inspiratório; disfunção autonômica.

ABSTRACT

Introduction. Subject with type 2 diabetes mellitus (DM2) can present weakness of the inspiratory muscle. The effect of the inspiratory muscle training (IMT) in these patients still is unknown.

Objectives. To evaluate the effect of the IMT on the inspiratory muscle force, the pulmonary function, the functional capacity and the autonomic modulation in patients DM2 with weakness of the inspiratory muscle.

Methods. The maximum inspiratory pressure ($PI_{m\acute{a}x}$) was evaluated in a sample of 148 patients with DM2 of which 25 patients with $PI_{m\acute{a}x} < 70\%$ of the foreseen one had been randomized for a program of 8 weeks of daily IMT (n=12) or IMT-placebo (n=13). The $PI_{m\acute{a}x}$, the function pulmonary, the VO_2 and the variability of the cardiac frequency had been evaluated before and after the IMT.

Results. Of the total of evaluated patients, 29.05% (43 patients) had presented inspiratory muscle weakness. The IMT significantly increased the $PI_{m\acute{a}x}$ (118%) and the inspiratory muscle resistance (320%), without modifying the function pulmonary, the exercise capacity and the modulation autonomic.

Conclusions. The IMT in patients with DM2 and weakness of the inspiratory muscles increased the $PI_{m\acute{a}x}$ without modifying the function pulmonary, the exercise capacity and the modulation autonomic significantly.

Word-key: Diabetes mellitus; inspiratory muscle weakness; inspiratory muscle training; disfunction autonomic.

Capítulo I – Artigo de Revisão

Introdução

A integridade da musculatura respiratória é alvo de vários estudos que objetivam avaliar a sua participação nas disfunções respiratórias, bem como, na capacidade funcional. O treinamento muscular inspiratório (TMI) é capaz de aumentar a força e a resistência da musculatura inspiratória em indivíduos saudáveis, atletas, portadores de insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e doença neuromuscular. Em alguns casos, além de aumentar a força muscular inspiratória, o TMI aumenta a capacidade funcional e melhora a qualidade de vida. Até o momento, a presença de fraqueza muscular respiratória no diabetes mellitus (DM) ainda é pouco estudada, não havendo informações sobre a sua prevalência, gravidade, impacto sobre a qualidade de vida e a capacidade funcional, os mecanismos desencadeantes e a sua reversibilidade.

Neuropatia diabética

As manifestações clínicas do DM a longo prazo, decorrem de alterações micro e macrovasculares que levam à disfunção, dano ou falência de vários órgãos^[1-9]. A neuropatia é uma das complicações mais frequentes do DM, na maioria das vezes, é acompanhada de várias anormalidades que envolve o sistema nervoso periférico, podendo afetar os componentes do sistema nervoso somático e autônomo^[10]. É importante ressaltar que um mesmo paciente pode apresentar mais de um tipo de neuropatia concomitantemente. Em estudo multicêntrico, Ziegler e col.^[11] encontraram maior frequência de neuropatia autonômica cardiovascular e polineuropatia

diabética simétrica em pacientes com DM do tipo 2 (DM2), sugerindo maior vulnerabilidade do sistema nervoso com o avanço da idade.

Os danos aos nervos do sistema nervoso podem causar distúrbios da função motora, sensorial e reflexa nos sistemas digestivo, urogenital, sudoral e de modo especial no sistema cardiovascular^[4,12]. A neuropatia diabética no sistema cardiovascular pode provocar dano das fibras nervosas autonômicas, que inervam o coração e os vasos sanguíneos, resultando em anormalidades no controle da frequência cardíaca e da dinâmica vascular^[10]. Em até 30% dos casos, a disfunção autonômica cardiovascular pode manifestar-se por hipotensão postural, acompanhada de tonturas, distúrbios visuais ou síncope^[12]. A forte associação com o risco de mortalidade e episódios de morte súbita, também é uma das complicações da disfunção autonômica^[9,13-17].

Considerando a gravidade destas complicações, o diagnóstico precoce da função autonômica cardiovascular torna-se essencial. Diversos métodos são utilizados para diagnosticar a disfunção autonômica^[14,18-21], no entanto, a falta de padronização intra métodos faz com que a prevalência da neuropatia cardiovascular possa variar de 17% a 80%, em portadores de DM^[22]. Os testes autonômicos cardiovasculares mais utilizados são os descritos e padronizados por Ewing e col^[18]. Esses testes são baseados na resposta da frequência cardíaca à manobra de Valsalva, ao ortostatismo e à inspiração profunda, e na resposta da pressão arterial à preensão manual e ao ortostatismo. O diagnóstico de neuropatia autonômica fica estabelecido quando mais de um teste apresentar resposta alterada. Apesar desses testes serem muito utilizados para avaliação da neuropatia autonômica no DM, os próprios autores sugeriram que existem métodos mais sensíveis, como a análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), a qual pode ser estudada por métodos no domínio da frequência, no domínio do tempo e também por métodos baseados na dinâmica não linear^[19,21], conferindo melhor precisão, acurácia e reprodutibilidade

ao diagnóstico. Além disso, a presença de testes cardiovasculares alterados, associados aos sintomas clínicos, foi preditiva de taxa de mortalidade de 53% em 5 anos^[13].

A análise da VFC no domínio da frequência refere-se ao estudo dos componentes de frequência que compõem a série temporal dos intervalos RR no período escolhido, através da análise espectral. A análise no domínio do tempo refere-se ao estudo da dispersão dos intervalos RR em torno da média, calculada num período de tempo escolhido. A diferença entre os métodos está apenas na escolha da abordagem matemática para traduzir esta dispersão. A modulação da frequência cardíaca pelo SNA sofre a influência de uma série de estímulos que são integrados no sistema nervoso central. Entre eles estão os estímulos enviados pelos receptores do sistema respiratório, cardíacos e carotídeos. A integração destes estímulos simpático e parassimpático gera a frequência cardíaca e sua variabilidade^[23]. As flutuações da frequência cardíaca, batimento a batimento, apresentam basicamente dois componentes distintos, um de baixa frequência, modulado tanto pelo simpático quanto pelo parassimpático^[24], que tem sido correlacionado ao sistema barorreceptor e termorregulador à atividade periférica vasomotora e ao sistema renina-angiotensina^[25] e outro, de alta frequência, modulado pelo sistema nervoso parassimpático^[23], que está relacionado com os movimentos respiratórios.

A polineuropatia diabética apresenta-se de forma relativamente simétrica, podendo afetar simultaneamente a função sensorial, motora e as fibras vasomotoras^[26]. As polineuropatias proprioceptiva ou sensorial pode conduzir a anormalidades de marcha e o envolvimento motor pode resultar em fraqueza dos músculos distais e atrofia. A neuropatia periférica pode envolver lesões em um único nervo, ou em um grupo de nervos (mononeuropatia), ou a muitos nervos (polineuropatia)^[26,28]. A eletromiografia e os testes de velocidade de condução nervosa auxiliam a confirmar a neuropatia e a documentar o envolvimento específico do nervo e o tipo

predominante de fibra envolvida (sensorial, motora)^[28]. A neuropatia implica na lesão ao axônio da célula nervosa ou da membrana mielínica. As causas incluem a destruição dos nervos provocadas por distúrbios diversos ou provocada por pressão. A degeneração do axônio retarda ou bloqueia a condução de estímulos. A desmielinização reduz muito a velocidade de condução do impulso através do nervo^[28].

Embora a ocorrência das neuropatias em pacientes com DM tenha sido reconhecida desde 1864^[29], sua patogênese ainda não está totalmente esclarecida^[30]. Alguns estudos sugerem que a hiperglicemia crônica e as alterações metabólicas a ela associadas são, de alguma forma, implicadas nos processos multifatoriais que envolvem as desordens metabólicas, provocadas pelo aumento da concentração de sorbitol nas células nervosas^[31-33] e aumento do estresse oxidativo, provocando dano no endotélio vascular^[31,34,35]. Resultados do estudo populacional *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)*^[36], que avaliou por um período de 10 anos mais de 1.400 indivíduos com DM do tipo 1 (DM1), colocam a hiperglicemia como sendo o fator de risco mais importante para o desenvolvimento das complicações crônicas do DM.

O treinamento aeróbico, uma das possíveis intervenções capazes de melhorar a disfunção autonômica, já foi testado com sucesso em portadores de IC e em pacientes pós-infarto do miocárdico^[37,38]. Em portadores de DM, poucos estudos foram realizados até o momento. Loimaala e col.^[39], avaliaram a resposta da modulação autonômica em portadores de DM2 submetidos à 12 meses de treinamento aeróbico associado ao treinamento de força. A modulação autonômica foi avaliada através da sensibilidade barorreflexa e da VFC. Após o treinamento, os aumentos do consumo máximo de oxigênio e da força muscular foram acompanhados de aumento da sensibilidade barorreflexa, sem modificações nos índices da VFC. Howorka e col.^[40] avaliaram os efeitos do treinamento aeróbico sobre a VFC de pacientes com DM com diferentes graus de neuropatia autonômica cardiovascular. Os autores observaram melhora da modulação

autônômica nos pacientes sem comprometimento autonômico e naqueles com neuropatia autonômica cardiovascular leve. Os pacientes com neuropatia autonômica cardiovascular grave não apresentaram melhora do perfil autonômico, mantendo inalterados os índices da VFC após o treinamento.

Complicações pulmonares no DM

O reconhecimento do pulmão como sendo um dos órgãos-alvo do DM foi relatado primeiramente na década de 70^[41], como consequência das alterações secundárias à hiperglicemia crônica^[33-35]. Entretanto, muito pouco é conhecido sobre as implicações do diabetes na função pulmonar, e os estudos existentes são controversos. Tanto no DM1, quanto no DM2, as complicações pulmonares incluem a redução dos volumes pulmonares^[42-53], o declínio da capacidade de difusão do monóxido de carbono (D_{CO})^[45,52,53], a diminuição do recolhimento elástico do pulmão^[41,54] e a redução da força muscular inspiratória^[55]. Vários estudos correlacionaram a perda da função pulmonar com a idade^[44,52,53], duração da doença^[45] e também com a hiperglicemia^[45,49,51,53,57]. No entanto, a redução dos volumes pulmonares notado em alguns destes estudos, não foram confirmado por outros. Wanke e col.^[54] avaliaram 11 indivíduos com DM, insulino dependentes, que mostraram redução do recolhimento elástico do pulmão e volumes pulmonares baixos. Estas alterações pulmonares foram associadas com a redução da capacidade pulmonar total. Um segundo estudo^[58] envolveu 40 indivíduos com DM também insulino dependentes, contrariamente ao estudo anterior, não houve anormalidades pulmonares, enquanto que, o terceiro de Strojek e col.^[59] envolveu 74 indivíduos com DM e também não mostrou anormalidades nos mecanismos ventilatórios, mas mostrou diminuição da capacidade de difusão do monóxido de carbono. Estudos multicêntricos^[46,49,56,60,48] mostraram que a redução dos volumes pulmonares é um preditor independente de complicações clínicas e de mortalidade nesta

população. Os mecanismos da redução dos volumes pulmonares são incertos, no entanto, alguns autores sugerem que tais mecanismos possam ocorrer por processos inflamatórios^[42,47], resistência insulínica^[43,44,49,61], prejuízo na perfusão pulmonar e na distribuição do fluxo arterial pulmonar. Os processos inflamatórios, muitas vezes presente no DM1, resultam em alterações bioquímicas dos constituintes do tecido conectivo, particularmente do colágeno e da elastina, e também, da microangiopatia induzida pela glicosilação não-enzimática da proteína, que é causada pela hiperglicemia crônica^[42,47]. Estas alterações poderiam, em parte, explicar o prejuízo da função pulmonar em pacientes com DM^[59]. Considerando que o colágeno é uma proteína abundante no sistema orgânico, o distúrbio da sua função pode afetar os rins, os olhos e o pulmão de pacientes com DM^[58,62]. Em consequência, pacientes poderiam desenvolver desordens obstrutivas e/ou restritivas do pulmão^[57,61,63]. A resistência insulínica pode alterar diretamente os volumes pulmonares e a mecânica funcional, por vias mediadoras como a leptina, a qual é produzida pelo tecido adiposo e circula até o hipotálamo para induzir a saciedade^[64]. Em seres humanos, quanto maior a quantidade de tecido adiposo, maiores são os níveis de leptina circulantes^[61]. A leptina está associada com baixos volumes pulmonares, mecânica respiratória anormal e depressão do controle respiratório central, que se manifesta com hipoventilação central ou apnéia obstrutiva do sono. Em indivíduos normais, os níveis de leptina sérica são inversamente relacionadas com VEF₁, reforçando a idéia de que a deficiência e/ou resistência leptínica poderiam estar envolvidas na patogênese da disfunção pulmonar^[64]. A alteração do tônus broncomotor, resultante da denervação colinérgica bronquial, compromete a perfusão pulmonar e a distribuição do fluxo arterial pulmonar, induzindo baixa uniformidade da relação ventilação-perfusão regional e uma pequena redução fisiológica do espaço morto. Esta redução pode, em parte, ser responsável pela redução dos volumes pulmonares^[65] e pela baixa resposta cardiovascular ao exercício^[66].

Além da redução dos volumes pulmonares, outra alteração, também freqüente no DM1 e DM2, é o declínio da difusão do monóxido de carbono. A D_{CO} é uma medida da transferência do CO inspirado até o volume capilar pulmonar. A redução da D_{CO} possivelmente ocorre, pelo espessamento da membrana alvéolo-capilar^[45,52,53]. Estudos *posmortem* em indivíduos portadores de DM, mostraram que o epitélio alveolar, a lâmina basal dos capilares endoteliais e o tecido conectivo são significativamente mais espessos do que em sujeitos normais^[67]. As mesmas alterações foram observadas por Hsia e Raskin^[68], os quais também observaram mudanças no parênquima pulmonar como congestão, espessamento da membrana basal, áreas fibrosadas e alteração no metabolismo do surfactante dos pneumócitos do tipo 2, os quais podem modular a efetividade da superfície dos alvéolos^[61]. A diminuição da complacência e do recolhimento elástico da caixa torácica em pacientes com DM1^[41,54], aumenta o risco de infecções e de atelectasias^[69]. Talvez, estas alterações na mecânica pulmonar ocorram em decorrência da fraqueza da musculatura inspiratória. Pois a redução da força da musculatura inspiratória pode ser responsável por complicações ventilatórias e dependendo a gravidade da fraqueza da musculatura inspiratória pode ocasionar hipoventilação alveolar^[70], que é eventualmente induzida por hipercapnia e diminuição do pH sistêmico, resultando em alteração do controle respiratório. Esta alteração do controle respiratório, quando associado à neuropatia autonômica ou à fraqueza da musculatura inspiratória, são os mecanismos mais prováveis pela ocorrência da hipoxemia noturna que caracteriza as apnéia do sono^[71] e que está presente em quase 30% dos pacientes com DM2^[72]. Estas alterações provocadas pela depressão do controle respiratório podem causar fadiga da musculatura respiratória, bem como trazer prejuízos à qualidade de vida destes pacientes^[69].

Alterações da musculatura respiratória no DM

Embora o declínio da força muscular respiratória e do recolhimento elástico da caixa torácica já tenham sido observadas em pacientes com DM1^[41,54], há poucos estudos clínicos que têm agregado a avaliação da força muscular inspiratória como parte da avaliação da integridade pulmonar nesta população.

Os mecanismos pelos quais ocorre redução no desempenho dos músculos ventilatórios, em indivíduos com DM, ainda não estão totalmente esclarecidos. Os possíveis mecanismos podem estar associados a alterações nas fibras simpáticas e parassimpáticas, por diferentes graus de denervação autonômica^[63], alterações bioquímicas e funcionais dos músculos esqueléticos por disfunção mitocondrial com presença de mitocôndrias menores e redução da atividade das enzimas oxidativas, aumento do conteúdo intramolecular de triglicerídeos^[73-75] e disfunção endotelial^[76]. Em pacientes com neuropatia diabética, o comprometimento dos nervos torácico e frênico talvez possa diminuir a força muscular respiratória resultante do envolvimento neuromuscular sobre os músculos respiratórios^[77]. Niranjan e col. ^[45] descreveram o comportamento do esforço ventilatório durante o exercício intenso em pacientes insulino-dependentes normoglicêmicos e hiperglicêmicos. Além de apresentar menor consumo máximo de oxigênio, o esforço ventilatório foi maior nos pacientes hiperglicêmicos. Os autores sugeriram que as mudanças neuropáticas e miopáticas que afetam os músculos respiratórios em pacientes mal controlados podem causar prejuízo na força, na resistência e na eficiência da bomba ventilatória. Na neuropatia diabética, a desmielinização dos nervos cervicais de C3 a C5, que inervam o diafragma via nervo frênico, pode reduzir a força diafragmática^[78] resultando em paralisia total ou parcial do diafragma^[79]. Em ratos com DM induzida por streptozotocina, já foram demonstrados sinais de atrofia axonal e redução significativa da área da bainha de mielina do nervo frênico^[80], resultando em fraqueza da musculatura respiratória. Esses achados sugerem que a fraqueza muscular respiratória possa ser mais uma das manifestações da neuropatia

diabética. Wanke e col.^[81] descreveram redução da força da musculatura inspiratória de pacientes com DM1 avaliados em repouso, os quais foram avaliados de forma invasiva, através da pressão transdiafragmática (Pdi) após eletroestimulação do nervo frênico. Os autores sugeriram que um possível comprometimento do nervo frênico fosse responsável pelo desenvolvimento de fraqueza muscular respiratória. Mancini e col avaliaram a força muscular respiratória e a velocidade de condução no nervo frênico em pacientes com DM1 e em controles saudáveis. Os pacientes com DM1 apresentaram menor força muscular respiratória em comparação com o grupo controle, mas não foi observada redução na velocidade de condução do nervo frênico.^[82] Brannagan e col.^[68] relataram o caso de um paciente com DM2 que apresentava neuropatia diabética proximal e fraqueza da muscular respiratória ($PI_{máx}$ 37% e a $PE_{máx}$ 44% do previsto). Os autores sugeriram que a fraqueza da musculatura respiratória possa ser uma manifestação inicial da neuropatia diabética e a mesma poderia afetar o nervo frênico. Tang e col.^[84] relataram o primeiro caso de fraqueza grave da musculatura respiratória associada à neuropatia motora do nervo frênico a qual foi comprovada por estudo histopatológico. O paciente era portador de DM2 e apresentou insuficiência respiratória grave que evoluiu para óbito. O estudo histopatológico do nervo frênico revelou degeneração axonal, desmielinização segmentar e denervação muscular. Rice e col.^[85] relataram o caso de um paciente com DM2 com paralisia diafragmática, dispnéia e polineuropatia simétrica distal. Após a administração de topiramato por 26 semanas, observaram aumento de fibras nervosas intra-epidérmicas e reversão da paralisia diafragmática.

Babcock e col.^[86] avaliaram em indivíduos normais os efeitos da capacidade aeróbica máxima sobre a fadiga diafragmática. Foram avaliadas a Pdi através da estimulação bilateral do nervo frênico no repouso e após o exercício máximo. Após o exercício, observaram queda de

aproximadamente 25% na resposta da Pdi, indicando que a musculatura diafragmática é recrutada durante o exercício físico intenso. Dempsey e col.^[87] avaliaram a resposta metaborreflexa muscular respiratória à indução da fadiga em indivíduos saudáveis, que foram submetidos a 75% da carga inspiratória máxima ao exercício. Os autores demonstraram que o aumento do trabalho ventilatório promove fadiga da musculatura respiratória, levando ao acúmulo de metabólitos, aumento da descarga aferente do frênico, maior resposta eferente simpática, vasoconstrição dos membros inferiores e redirecionamento do débito cardíaco para os músculos respiratórios, resultando em fadiga da musculatura periférica e aumento da percepção ao esforço. Recentemente, Chiappa e col. compararam o fluxo sanguíneo periférico, durante o exercício, em pacientes portadores de insuficiência cardíaca (IC) com fraqueza muscular inspiratória e em indivíduos saudáveis. A sobrecarga da musculatura inspiratória promoveu redução exagerada do fluxo sanguíneo periférico nos pacientes com IC. Após treinamento muscular inspiratório (TMI) por 4 semanas, os autores observaram hipertrofia do diafragma, aumento da $PI_{máx}$ e melhora do fluxo sanguíneo para os músculos periféricos. Estes achados sugerem que, na presença de fraqueza muscular inspiratória, o TMI seja capaz de melhorar a capacidade funcional por permitir melhor distribuição do fluxo sanguíneo para os músculos em exercício.

Efeitos do Treinamento Muscular Inspiratório

Sabe-se que, em certas populações, o treinamento muscular inspiratório (TMI) pode melhorar a capacidade funcional pulmonar através da melhora da força e do desempenho dos músculos ventilatórios com redução da sensação de dispnéia^[88,89]. Inbar e col.^[90] estudaram o efeito do TMI em atletas de resistência, os quais treinaram com carga equivalente a 30% da $PI_{máx}$, seis vezes por semana durante de 10 semanas. Apesar do TMI ter aumentado a força e a resistência muscular inspiratória em 25% e 10%, respectivamente, não foi observado aumento da capacidade aeróbica determinada pelo consumo máximo de oxigênio. Resultados semelhantes

foram descritos por Williams e col.^[91] com apenas 4 semanas de TMI, utilizando o mesmo protocolo de treinamento. Enright e col.^[92] avaliaram os efeitos de 8 semanas de TMI com carga equivalente a 80% da $PI_{m\acute{a}x}$ em um grupo de indivíduos sedentários saudáveis. Os resultados mostraram que o TMI de alta intensidade aumentou o desempenho inspiratório, a hipertrofia diafragmática, os volumes pulmonares e a capacidade funcional. Em pacientes portadores de DPOC^[93,94], os resultados obtidos com o TMI sobre a força muscular inspiratória e a capacidade funcional são contraditórios. Em uma meta-análise^[94], que analisou 15 estudos randomizados e controlados sobre os efeitos do TMI com carga de treinamento superior a $> 30\%$ da $PI_{m\acute{a}x}$, apenas os pacientes com $PI_{m\acute{a}x} < 60$ cm/H₂O aumentaram a força muscular inspiratória com o TMI, não sendo observada nenhuma modificação nos pacientes com menos comprometimento. Mesmo relatando melhora na qualidade de vida, o aumento da $PI_{m\acute{a}x}$ não promoveu melhora da capacidade funcional. Dall’ago e col.^[88] realizaram TMI em pacientes portadores de ICC com fraqueza da musculatura inspiratória. O protocolo do estudo consistiu em treinar durante 12 semanas, durante 30 minutos por dia, com carga equivalente a 30% da $PI_{m\acute{a}x}$. Os resultados do estudo mostraram aumento significativo na força (115%), e na resistência da musculatura inspiratória, na capacidade funcional e na qualidade de vida desses pacientes. Laoutaris e col.^[95] avaliaram o efeito de diferentes intensidades de TMI em pacientes com IC sobre a força muscular inspiratória, a capacidade funcional e a modulação autonômica através da VFC. Foram utilizadas cargas de treinamento de 60% e 15% da $PI_{m\acute{a}x}$, três vezes por semana, por um período de 10 semanas. Os resultados mostraram que o TMI de alta intensidade melhorou a força e a resistência da musculatura inspiratória, bem como a capacidade ao exercício. O protocolo de baixa intensidade proporcionou melhora apenas na força, sem alterar a resistência dos músculos inspiratórios e a capacidade ao exercício. Nenhuma das cargas de treinamento modificou os índices da VFC.

Embora o TMI possa melhorar a força e a resistência da musculatura inspiratória proporcionando melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida, até o momento, não se sabe qual é o impacto desta intervenção em pacientes com DM2 com fraqueza da musculatura inspiratória.

Hipótese

O treinamento da musculatura inspiratória utilizando um protocolo com resistência linear pressórica melhora a força muscular inspiratória, a função pulmonar, a capacidade funcional e a modulação autonômica em pacientes com DM com fraqueza da musculatura inspratória.

Objetivos

Geral

Avaliar os efeitos do TMI sobre a força e a resistência dos músculos inspiratórios em indivíduos portadores de DM2 com fraqueza da musculatura inspiratória.

Específicos

Avaliar os efeitos de 8 semanas de TMI sobre a força e a resistência dos músculos inspiratórios em indivíduos portadores de DM2 com fraqueza da musculatura inspiratória;

Avaliar os efeitos de 8 semanas de TMI sobre os volumes pulmonares em indivíduos portadores de DM2 com fraqueza da musculatura inspiratória;

Avaliar os efeitos de 8 semanas de TMI sobre a capacidade funcional aeróbica em indivíduos portadores de DM2 com fraqueza da musculatura inspiratória;

Avaliar os efeitos de 8 semanas de TMI sobre a modulação autonômica em indivíduos portadores de DM2 com fraqueza da musculatura inspiratória;

Avaliar a frequência de fraqueza da musculatura inspiratória em indivíduos portadores de DM2.

1. Norris, S.L. Screening adults for type 2 diabetes: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2008;148: 855-68.
2. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2006;29:1:S43-8.

3. Mudaliar, S., New frontiers in the management of type 2 diabetes. *Indian J Med* 2007;125:275-96.
4. Tseng, K.H., Standards of medical care in diabetes-2006: response to the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2006;29:2563-4; 2564-5.
5. Davis, M.D., Diabetic retinopathy. A clinical overview. *Diabetes Care*, 1992. 15:1844-74.
6. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenti P. Clinical practice. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2002;346:1145-51.
7. Kennedy WR, Navarro X, Sutherland DE. Neuropathy profile of diabetic patients in a pancreas transplantation program. *Neurology*. 1995;45:773-80.
8. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. Autonomic neuropathy. In: Pickup JC, Williams G. Eds. *Textbook of Diabetes*. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1991: 635-647.
9. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26:1895-901.
10. Vinik, A.I. Diabetic neuropathy. Pathology and therapy. *Am J Med*. 1999;107:17S-26S.
11. Ziegler D, Gries FA, Spüler M, Lessmann F. The epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group. *J Diabetes Complications*. 1992;6:49-57.
12. Sampson MJ, Wilson S, Karagiannis P, Edmonds M, Watkins PJ. Progression of diabetic autonomic neuropathy over a decade in insulin-dependent diabetics. *Q J Med* 1990;75:635-46.
13. Ewing, D.J., Campbell IW., Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med*. 1980;49:95-108.

14. Ewing, D.J., Campbell IW., Clarke BF. Autonomic neuropathy, QT interval lengthening, and unexpected deaths in male diabetic patients. *Diabetologia*, 1991. 34:182-5.
15. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26:1895-901.
16. Langer A, Freeman MR, Josse RG, Steiner G, Armstrong PW. Detection of silent myocardial ischemia in diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1991;67:1073-78.
17. Gerritsen J, Dekker JM, ten Voorde BJ, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM, Heethaar RM, Stehouwer CD: Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study. *Diabetes Care* 24:1793–1798, 2001.
18. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985;8:491-498.
19. Freeman, R. Spectral analysis of heart rate in diabetic autonomic neuropathy: A comparison with standard tests of autonomic function. *Arch Neurol*. Vol. 48. Feb. 1991.
20. Ivana Antelmi, Rogério Silva De Paula, Alexandre R. Shinzato, Clóvis Araújo Peres, Alfredo José Mansur, and Cesar José Grupi. Influence of Age, Gender, Body Mass Index, and Functional Capacity on Heart Rate Variability in a Cohort of Subjects Without Heart Disease. *Am J Cardiol* 2004;93:381–385.
21. Moraes RS, Ferlin EL, Polanczyk CA, Rohde LE, Zaslavski L, Gross JL, Ribeiro JP. Three-dimensional return map: a new tool for quantification of heart rate variability. *Auton Neurosci* 2000; 83:90-9.
22. Vinik Aaron I., Maser Raelene E., Mitchell Braxton D., Freeman Roy. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26:1553-1579.

23. Saul JP. Beat-to-beat variations of heart rate reflect modulation of cardiac autonomic outflow. *Nips* 1990;5:32-37.
24. Kleiger RE, Bigger JT, Bosner MS, Chung MK, Cook JR, Rolnitsky LM, Steinmen R, Fleiss JL. Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991; 68:626-630.
25. Kamath MV, Fallen EL, Mckelvie R. Effects of steady state exercise on the power spectrum of heart rate variability. *Med Sci Sports Exerc* 1991:23:428-434.
26. Llewelyn J Gareth. The diabetic neuropathies: types, diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(Suppl II):ii15–ii19.
27. Andrew J.M. Boulton, Arthur I. Vinik, Joseph C. Arezzo, Vera Bril, Eva L. Feldman Roy Freeman, Rayaz A. Malik, Raelene E. Maser, Jay M. Sosenko, Dan Ziegler. Diabetic Neuropathies: A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, volume 28, number 4, april 2005.
28. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D; American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28:956-62. Review.
29. Hilsted, Jannik. Pathophysiology in diabetic autonomic neuropathy: Cardiovascular, hormonal, and metabolic studies. Review. *Diabetes*, vol. 31. August 1982.
30. Afzaal S, Singh M, Saleem I. Aetiopathogenesis and management of neuropathy. *J. Assoc. Physicians India*, v. 50, n. 5, p. 707-711, 2002.
31. Vinik Aaron I., Maser Raelene E., Mitchell Braxton D., Freeman Roy. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26:1553-1579.

32. Gryz EA, Galicka-Latala D, Szczudlik A, Sieradzki J. Etiopathogenesis of diabetic neuropathy. *Przegl Lek.* 2000; 57: 727-31.
33. Clarke, B F, Ewing DJ, Campbell IW. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia.* 1979;17,195-212.
34. Fery F, Paquot N. Etiopathogenesis and pathophysiology of type 2 diabetes. *Rev Med Liege.* 2005 May-Jun;60:361-8.
35. Feldman EL. Oxidative stress and diabetic neuropathy: a new understanding of an old problem. *J Clin Invest.* 2003;111:431-3. Review.
36. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
37. Malfatto G, Facchini M, Sala L, Branzi G, Bragato R, Leonetti G. Effects of cardiac rehabilitation and beta-blocker therapy on heart rate variability after first acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1998 Apr 1;81:834-40.
38. Coats AJ. Exercise training in heart failure. *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* 2000;1(3):155-160.
39. Loimaala A, Huikuri HV, Kööbi T, Rinne M, Nenonen A, Vuori I. Exercise training improves baroreflex sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003;52:1837-42.
40. Howorka K, Pumprla J, Haber P, Koller-Strametz J, Mondrzyk J, Schabmann A. Effects of physical training on heart rate variability in diabetic patients with various degrees of cardiovascular autonomic neuropathy. *Cardiovasc Res.* 1997;34:206-14.
41. Schuyler M, Niewoehner D, Inkley S, Kohn R: Abnormal lung elasticity in juvenile diabetes mellitus. *Am Rev Resp Dis* 113:37–41, 1976.

42. Sinha S, Guleria R, Misra A, Pandey RM, Yadav R, Tiwari S. Pulmonary functions in patients with type 2 diabetes mellitus e correlation with anthropometry e microvascular complications. *Indian J Med Res.* 2004;119:66-71.
43. Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST. Baseline ventilatory function predicts the development of higher levels of fasting insulin and fasting insulin resistance index: the Normative Aging Study. *Eur Respir J* 1998;12:641-5
44. Yeh HC, Punjabi NM, Wang NY, Pankow JS, Duncan BB, Brancati FL. Vital capacity as a predictor of incident type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in communities study. *Diabetes Care* 2005;28:1472-1479.
45. Niranjana V, McBrayer DG, Ramirez LC, Raskin P, Hsia CC. Glycemic Control and Cardiopulmonary Function in Patients with Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Am J Med.* 1997;103:504-513
46. Engström G, Janzon L. Risk of developing diabetes is inversely related to lung function: a population-based cohort study. *Diabetic Med* 2002;10:167-70.
47. Ford ES, Mannino DM; National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. Prospective association between lung function and the incidence of diabetes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Diabetes Care.* 2004;27:2966-70.
48. Davis WA, Knuiman M, Kendall P, Grange V, Davis TM; Fremantle Diabetes Study. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care* 2004; 27:752-757.
49. Lawlor DA, Ebrahim S, Smith GD. Associations of measures of lung function with insulin resistance and Type 2 diabetes: findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia.* 2004;47:195-203.

50. Lange P, Parner J, Schnohr P, Jensen G. Copenhagen City Heart Study: longitudinal analysis of ventilatory capacity in diabetic and nondiabetic adults. *Eur Respir J* 2002;20:1406-1412.
51. Klein BE, Moss SE, Klein R, Cruickshanks KJ; Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. Peak expiratory flow rate: relationship to risk variables and mortality: the wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2001;24:1967-1971.
52. Ljubić S, Metelko Z, Car N, Roglić G, Dražić Z. Reduction of diffusion capacity for carbon monoxide in diabetic patients. *Chest* 1998;114:1033-1035.
53. Guvener N, Tutuncu NB, Akcay S, Eyuboglu F, Gokcel A. Alveolar gas exchange in Patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Journal* 2003;50:663-667.
54. Wanke T, Formanek D, Auinger M, Popp W, Zwick H, Irsigler K. Inspiratory muscle performance and pulmonary function changes in insuli-dependent diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:97-100.
55. Kabitz HJ, Sonntag F, Walker D, Schwoerer A, Walterspacher S, Kaufmann S, Beuschlein F, Seufert J, Windisch W. Diabetic polyneuropathy is associated with respiratory muscle impairment in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:191–197.
56. Ko SH, Park SA, Cho JH, Song KH, Yoon KH, Cha BY, Son HY, Yoo KD, Moon KW, Park YM, Ahn YB. Progression of cardiovascular autonomic dysfunction in patients with type 2 diabetes: a 7-year follow-up study. *Diabetes Care*. 2008;31:1832-6.
57. Benbassat CA, Stern E, Kramer M, Lebzelter J, Blum I, Fink G. Pulmonary Function in Patients with Diabetes Mellitus. *Am J Med Sci* 2001;322:127-132.
58. Sandler M, Bunn A, Stewart R: Cross-section study of pulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:223–228.

59. Strojek K, Ziora D, Sroczynski J, Oklek K: Pulmonary complications of type 1 (insulindependent) diabetic patients. *Diabetologia*. 1992;35:1173–1176
60. Litonjua AA, Lazarus R, Sparrow D, Demolles D, Weiss ST. Lung function in type 2 diabetic: the Normative Aging Study. *Respir Med* 2005;99:1583-1590.
61. Hsia CC, Raskin P. Lung Function Changes Related to Diabetes Mellitus. *Diabetes Technol Ther*. 2007 Jun;9 Suppl 1:S73-82. Review.
62. Yeh HC, Punjabi NM, Wang NY, Pankow JS, Duncan BB, Cox CE, Selvin E, Brancati FL. Cross-sectional and prospective study of lung function in adults with type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care*. 2008;31:741-6. Epub 2007.
63. Ramirez LC, Dal Nogare A, Hsia C, Arauz C, Butt I, Strowig SM, Schnurr-Breen L, Raskin P. Relationship between diabetes control and pulmonary function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1991;91:371-6.
64. O'Donnell CP, Tankersley CG, Polotsky VP, Schwartz AR, Smith PL. Leptin, obesity, and respiratory function. *Respir Physiol* 2000;119:163-170.
65. Melo E, Vianna EO, Gallo L Jr, Foss MC, Terra-Filho J. Pulmonary function, cholinergic bronchomotor tone, and cardiac autonomic abnormalities in type 2 diabetic patients. *Braz J Med Biol Res* 2003;36:291-299.
66. Tantucci C, Bottini P, Dottorini ML, Puxeddu E, Casucci G, Scionti L, Sorbini CA. Ventilatory response to exercise in diabetic subjects with autonomic neuropathy. *J Appl. Physiol*. 1996;81:1978-1986.
67. Vracko R, Thorning D, and Huang TW: Basal lamina of alveolar epithelium and capillaries: quantitative changes with aging and in diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:973-983.

68. Hsia CC, Raskin P. The diabetic lung: relevance of alveolar microangiopathy for the use of inhaled insulin. *Am J Med* 2005;118:205-211.
69. Kang SW. Pulmonary Rehabilitation in Patients with Neuromuscular Disease. *Yonsei Medical Journal*. 2006;3007-314.
70. Bacg JR. Physiology and pathophysiology of hypoventilation: ventilatory vs. oxygenation impairment. In: Bacg JR. *Noninvasive mechanical ventilation*. Philadelphia: Hanley e Belfus; 2002;25-43.
71. Neumann C, Martinez D, Schmid H. Nocturnal oxygen desaturation in diabetic patients with severe autonomic neuropathy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1995;28:97-102.
72. Keller T, Hader C, De Zeeuw J, Rasche K. Obstructive sleep apnea syndrome: the effect of diabetes and autonomic neuropathy. *J Physiol Pharmacol*. 2007 Nov;58 Suppl 5(Pt 1):313-8.
73. Kelley DE, Jing He, Menshikova Elizabeth V., Ritov Vladimir B. Dysfunction of Mitochondria in Human Skeletal Muscle in Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2002;51:2944-2950.
74. He Jing, Watkins S, Kelley DE: Skeletal muscle lipid content and oxidative enzyme activity in relation to muscle fiber type in type 2 diabetes and obesity. *Diabetes* 2001;50:817-823.
75. Ritov VB, Menshikova EV, He J, Ferrell RE, Goodpaster BH, Kelley DE. Deficiency of subsarcolemmal mitochondria in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 2005;54 :8-14.
76. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction: implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996;97:2601 –2610.

77. Santos e Fonseca CM, Manço JC, Gallo Júnior L, Barreira AA, Foss MC. Cholinergic bronchomotor tone and airway caliber i insulin dependent diabetes mellitus. *Chest*, 1992;101:1038-1043.
78. Fisher M, Leehey D, Gandhi V, Ing T. Phrenic nerve palsies and persistent respiratory acidosis in a patient with diabetes mellitus. *Muscle Nerve* 1997;20: 900–902.
79. De Carvalho M, Matias T, Evangelista P, Pinto A, Sales Luis ML. Bilateral phrenic nerve neuropathy in a diabetic patient. *Eur J Neurol*. 1996;3:481–482.
80. Rodrigues Filho OA, Fazan VP. Streptozotocin induced diabetes as a model of phrenic nerve neuropathy in rats. *J Neurosci Methods*. 2006;15;151:131-8.
81. Wanke T, Paternostro-Sluga T, Grisold W, Formanek D, Auinger M, Zwick H et al. Phrenic nerve function in type I diabetic patients with diaphragm weakness and peripheral neuropathy. *Respiration* 1992;59: 233–237.
82. Mancini M, Filippelli M, Seghieri G, Iandelli I, Innocenti F, Duranti R, Scano G. Respiratory muscle function and hypoxic ventilatory control in patients with type 1 diabetes. *Chest* 1999;115:1553-1562.
83. Brannagan TH, Promisloff RA, McCluskey LF, Mitz KA. Proximal diabetic neuropathy presenting with respiratory weakness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:539–541
84. Tang E. W., Jardine L., Rodins K. and J. Evans. Respiratory failure secondary to diabetic neuropathy affecting the phrenic nerve. *Diabet. Med*. 2003;20:599-601.
85. Rice AL, Ullal J, Vinik AI. Reversal of phrenic nerve palsy with topiramate. *J Diabetes Complications* 2007;21:63–67.
86. Babcock, M.A., D. F. Pegelow, S. R. McClaran, O. E. Suman, and J. A. Dempsey. Contribution of diaphragmatic power output to exercise-induced diaphragm fatigue. *J. Appl. Physiol*. 1995;78: 1710–1719.

87. Dempsey JA, Romer L, Rodman J, Miller J, Smith C. Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. *Respir Physiol Neurobiol.* 2006;28;151:242-50.
88. Dall'Ago P, Chiappa GR, Guths H, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006;21;47:757-63.
89. Chiappa GR, Roseguini BT, Vieira PJ, Alves CN, Tavares A, Winkelmann ER, Ferlin EL, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training improves blood flow to resting and exercising limbs in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008;29;51:1663-71.
90. Inbar, O., Weiner, O., Azgad, Y., Rotstein A. and Weinstein Y. Specific inspiratory muscle training in well-trained endurance athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 2000;1233-1237.
91. Hanel B, Secher NH, Williams JS, Wongsathikun J, Boon SM, Acevedo EO. Inspiratory muscle training fails to improve endurance capacity in athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:1194-8.
92. Enright SJ, Unnithan VB, Heward C, Withnall L, Davies DH. Effect of high-intensity inspiratory muscle training on lung volumes, diaphragm thickness, and exercise capacity in subjects who are healthy. *Phys Ther.* 2006;86:345-54.
93. Jakobsson PL, Jordfeldt I, Brunden A. Skeletal muscle metabolites and fiber types in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD), with and without chronic respiratory failure. *Eur Respir J* 1990; 3:192-196.
94. Lötters F, van Tol B, Kwakkel G, Gosselink R. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a meta-analysis. *Eur Respir J.* 2002;20:570-6.

95. Laoutaris ID, Dritsas A, Brown MD, Manginas A, Kallistratos MS, Chaidaroglou A, Degiannis D, Alivizatos PA, Cokkinos DV. Effects of inspiratory muscle training on autonomic activity, endothelial vasodilator function, and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in chronic heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2008;28:99-106.

Capítulo II – Artigo em Português

Efeitos do treinamento muscular inspiratório em pacientes portadores de DM2 com fraqueza da musculatura inspiratória: Ensaio clínico randomizado controlado

INTRODUÇÃO

O reconhecimento do pulmão como sendo um dos órgãos-alvo do DM foi relatado primeiramente na década de 70^[1], como consequência das alterações secundárias à hiperglicemia crônica^[1,2]. As complicações pulmonares em pacientes com DM^[4-6] incluem redução dos volumes pulmonares^[7], declínio da difusão do monóxido de carbono (D_{CO})^[8-10], desenvolvimento de desordens respiratórias durante o sono^[11], insuficiência respiratória^[12], bem como diminuição da complacência, do recolhimento elástico do pulmão^[1] e redução da força muscular

inspiratória^[13,14]. No DM2, tem sido citado, em relatos de casos, a presença de fraqueza da musculatura inspiratória associada ao desenvolvimento de insuficiência respiratória por comprometimento do nervo frênico^[12,15-17]. Em portadores de insuficiência cardíaca (IC), a fraqueza muscular inspiratória pode ser revertida pelo desenvolvimento de hipertrofia diafragmática através do treinamento muscular respiratório (TMI)^[18,19], com benefícios para a capacidade funcional e a qualidade de vida^[20]. Em portadores de DM2 em acompanhamento ambulatorial, a frequência de fraqueza muscular inspiratória é desconhecida, bem como a resposta ao TMI. Por este motivo, o estudo atual avaliou a força muscular inspiratória em portadores de DM2 e o efeito do TMI sobre a força muscular inspiratória, a função pulmonar, a capacidade funcional e a modulação autonômica avaliada pela variabilidade da frequência cardíaca.

MÉTODOS

Amostra

Para a realização do protocolo de TMI foram randomizados 25 indivíduos portadores de DM2 com fraqueza da musculatura inspiratória. Os pacientes foram selecionados do ambulatório do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os critérios de inclusão abrangiam indivíduos portadores de DM2 (*National Diabetes Data Group*)^[21] que apresentavam fraqueza da musculatura inspiratória $\leq 70\%$ do previsto^[22]. Os pacientes foram avaliados por história clínica, eletrocardiograma de repouso, teste cardiopulmonar de exercício e espirometria. Foram excluídos os pacientes com índice de massa corpórea $\geq 33 \text{ kg/m}^2$, história de asma induzida pelo exercício, doença infecciosa, doença osteoarticular, etilismo ou tabagismo ativo nos últimos 6 meses, doenças cardíacas e pulmonares. O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição e o Consentimento Informado foi obtido de cada indivíduo (Anexo 1).

Delineamento

Este é um ensaio clínico randomizado, controlado e duplo-cego. Após a avaliação inicial, os pacientes foram randomizados em dois grupos, 12 indivíduos no grupo TMI e 13 indivíduos no grupo treinamento muscular inspiratório placebo (TMI-P).

Protocolo

Cada sujeito fez três visitas ao laboratório. Na primeira visita, foram realizados os testes de força e resistência da musculatura inspiratória e as provas de função pulmonar. Na segunda visita, foram realizados os testes autonômicos padronizados por Ewing^[23], foi instalado o gravador de Holter e o sujeito era submetido a um protocolo de estimulação simpática por ortostatismo passivo. Após 24 horas, o sujeito retornava ao Hospital de Clínicas para retirar o gravador de Holter e fazer o teste cardiopulmonar de esforço sintoma-limitado.

Teste da força muscular respiratória

Os pacientes foram avaliados pela manovacuometria para determinar a força dos músculos inspiratórios através dos valores de pressão inspiratória máxima ($PI_{m\acute{a}x}$)^[22]. Foi utilizado um transdutor de pressão MVD-300 (Microhard System, Globalmed, Porto Alegre, Brasil), com capacidade de ± 300 cmH₂O, conectado a um sistema com duas válvulas unidirecionais, uma inspiratória e outra expiratória (DHD Inspiratory Muscle Trainer, Chicago, EUA) acoplado a um bucal^[24]. Para evitar a produção de pressões pelos músculos faciais, um orifício de 2mm de diâmetro foi utilizado no sistema para manter a glote aberta^[25]. As manobras foram realizadas com o indivíduo em repouso na posição sentada, com os cotovelos apoiados e com um clipe nasal. Foi considerado os dois valores mais altos, não havendo diferença maior do

que 10% entre eles, destes o valor máximo foi registrado^[26]. Após dois ciclos respiratórios em volume de ar corrente (V_C), o indivíduo expirava lentamente até um volume pulmonar próximo ao volume residual (V_R) e, em seguida, realizava uma inspiração máxima contra o circuito ocluído. Para análise dos dados referentes a $PI_{máx}$, usamos valores absolutos e previstos obtidos pelas equações descritas por Neder e col.^[22] (Anexo 2).

Teste de resistência muscular inspiratória

Os pacientes que apresentaram $PI_{máx}$ inferior a 70% do previsto foram submetidos ao teste de resistência dos músculos inspiratórios. Para a realização deste teste, utilizou-se um circuito composto por uma válvula unidirecional de resistência linear pressórica (Threshold[®] Inspiratory Trainer, Healthscan Products Inc, New Jersey, USA), os sujeitos respiravam continuamente através deste equipamento até a incapacidade de abrir a válvula inspiratória. A inspiração foi iniciada com uma carga de 50% da $PI_{máx}$, e a cada três minutos aumentava-se a carga em 10% da $PI_{máx}$. O índice de resistência foi determinado pela máxima pressão inspiratória sustentada ($PI_{máx}S$) por no mínimo 60 segundos com a carga máxima tolerada, sendo expresso em percentagem da pressão inspiratória máxima [$PI_{máx}S/PI_{máx}$]^[27]. Após o teste de carga progressiva da musculatura inspiratória, obteve-se o valor de pressão inspiratória sustentada, utilizada para testar a resistência dos músculos inspiratórios. Durante o teste de carga constante, o indivíduo respirava contra uma carga sub-maximal equivalente à carga atingida no teste anterior pelo tempo máximo tolerado. Este tempo foi utilizado como um índice adicional de resistência da musculatura inspiratória.

Provas de função pulmonar

Para o diagnóstico da doença pulmonar obstrutiva crônica, as quais seguiram as recomendações da *American Thoracic Society*^[28], foram avaliadas a capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e a ventilação voluntária máxima (VVM) utilizando um espirômetro computadorizado (Eric Jaeger, GmbH, Würzburg Germany), sendo os resultados expressos como percentual do previsto^[29].

Avaliação da Função Autonômica Cardíaca

A presença de neuropatia autonômica foi determinada pela presença de mais de um teste autonômico alterado^[23] conforme padronizado pela divisão de Endocrinologia do HCPA^[30]. Os testes utilizados foram os seguintes: a resposta da FC durante respiração profunda (valores normais >6); a resposta da FC durante manobra de Valsalva (valores normais >1.2); a resposta da FC ao assumir a posição ortostática (valores normais >1.06); resposta da pressão arterial ao assumir a posição ortostática (valores normais <25mmHg); e resposta da pressão arterial durante preensão manual (valores normais >10mmHg).

Variabilidade da Frequência Cardíaca

Em todos os pacientes dos grupos TMI e TMI-P foi gravado o ECG de 24 h utilizando um gravador digital SEER Light (GE Medical Systems Information Technologies, Milwaukee, WI, EUA). As gravações foram analisadas por um investigador cegado para o estudo, usando-se um analisador MARS 8000 (Marquete Medical Systems, Milwaukee, WI, EUA). Este analisador permite separar os batimentos normais dos artefatos e ectopias, montando uma série temporal, somente de intervalos RR normais, com uma resolução de 8 ms. Posteriormente, foi realizada a análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) nos domínios do tempo e da frequência de

acordo com as recomendações da Sociedade Européia de Cardiologia e a Sociedade Norte Americana de Eletrofisiologia e Marcapasso^[31]. No domínio do tempo, foram calculados os seguintes índices de 24 h: média de todos intervalos RR normais(RRmed); desvio padrão de todos os intervalos RR normais (SDNN); raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado entre intervalos RR adjacentes (RMSSD); percentagem das diferenças sucessivas entre os intervalos RR adjacentes normais maiores que 50 ms (PNN50). Durante a gravação do ECG, os pacientes foram instruídos a manterem suas atividades habituais, evitando exercício físico ou uso de drogas que pudessem interferir com a função autonômica. No domínio da frequência foram avaliados os seguintes componentes da análise espectral da frequência cardíaca: potência espectral total (0,003-1 Hz); baixa frequência (0,04-0,15 Hz); alta frequência (0,15-0,5 Hz); relação baixa frequência/alta frequência. A análise espectral da frequência cardíaca foi calculada em intervalos de 5 minutos durante repouso e após 5 minutos de estimulação simpática através do ortostatismo passivo com inclinação de 70%.

Teste cardiopulmonar de exercício

O teste cardiopulmonar foi realizado em esteira rolante (ER-900, Ergoline, Jaeger, Würzburg, Germany), com monitorização contínua do eletrocardiograma em 12 derivações, utilizando o protocolo de rampa (velocidade 2-6 Km/h, incremento da inclinação de 4-10%) para que atingissem a exaustão em aproximadamente 10 minutos. Durante o teste, as trocas gasosas foram mensuradas continuamente, respiração-a-respiração, por um sistema validado previamente (Metalyzer 3B, CPX System, Cortex, Leipzig, Germany). A pressão arterial foi monitorada a cada 3 minutos por esfigmomanômetro.

Protocolo de treinamento muscular inspiratório

Para o TMI, os pacientes foram randomizados para um dos grupos TMI e TMI-P. Seguindo um protocolo duplo-cego controlado, os pacientes realizaram o TMI durante oito semanas, diariamente, com duração de 30 minutos e intensidade de 30% da $PI_{m\acute{a}x}$ de repouso. O treinamento foi realizado com o aparelho de resist\ecancia linear press\ouacircrica *Threshold*[®]. Durante o treinamento, o indiv\edua do foi orientado a manter um padr\ouacirco muscular ventilat\ouacircrio diafragm\atice e uma frequ\ecancia respirat\ouacircria aproximadamente em 20 ciclos por minuto. As avalia\ecoes semanais da $PI_{m\acute{a}x}$ e os ajustes da $PI_{m\acute{a}x}$ de acordo com o grupo eram feitas por pesquisadores distintos. Para o grupo TMI, a carga inspirat\ouacircria foi ajustada semanalmente em 30% da $PI_{m\acute{a}x}$ do indiv\edua do e o grupo TMI-P n\ouacirco teve incremento da carga inspirat\ouacircria. As sess\ouacirces de treinamento eram realizadas ao domic\edua lio por ambos os grupos e supervisionadas uma vez por semana no Hospital.

An\alise Estat\edstica

Foi realizada uma an\alise descritiva dos dados atrav\edua s de c\alculo de m\edua ± desvio padr\ouacirco para as vari\aveis quantitativas, enquanto que para as vari\aveis categoricas foi calculada a frequ\ecancia e percentual. Para comparar os 3 grupos quanto as medidas de interesse, foi realizada an\alise de vari\ancia (ANOVA). Ap\ouacircs a randomiza\ecao, comparamos os 2 grupos com teste *t* de *Student*. Para cruzar os grupos com as vari\aveis categoricas foi utilizado o teste qui-quadrado e teste exato de Fisher. Utilizou-se ANOVA de medidas repetidas para avaliar e comparar a evolu\ecao das vari\aveis. Para as correla\ecoes foi calculado o coeficiente de correla\ecao de Person. Os dados foram analisados no software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) 14.0 para *Windows* e o n\edvel m\ednimo de signific\ancia adotado foi de 5%.

RESULTADOS

1. Características da amostra

Para selecionar pacientes com $PI_{m\acute{a}x}$ inferior a 70% do previsto, a $PI_{m\acute{a}x}$ foi avaliada em 148 portadores de DM2. Neste grupo, a frequência de $PI_{m\acute{a}x}$ inferior a 100% do previsto foi de 66,21% (98 pacientes) e de 29,05% (43 pacientes) para $PI_{m\acute{a}x}$ inferior a 70% do previsto. Dos pacientes que apresentaram $PI_{m\acute{a}x}$ inferior a 70% do previsto, 2 (4,6%) foram excluídos por obesidade, 4 (9,3%) por presença de doença cardíaca e 4 (9,3%) por estarem praticando exercício físico. Foram randomizados 33 indivíduos para os grupos TMI e TMI-P, dos quais, dois foram excluídos do grupo TMI por apresentarem isquemia miocárdica durante o teste cardiopulmonar e um paciente do grupo TMI-P por óbito. Três pacientes do grupo TMI e dois do grupo TMI-P recusaram-se a participar do estudo (Figura 1). Para permitir comparações entre os pacientes selecionados para os grupos TMI e TMI-P com o total de pacientes avaliados, criou-se o grupo Triagem que é composto pelos 123 pacientes que não participaram dos protocolos de treinamento.

No grupo Triagem, a $PI_{m\acute{a}x}$ apenas apresentou correlação direta com a prática regular de exercícios físicos ($r = 0,27$, $P = 0,001$) e correlação inversa com a glicemia de jejum ($r = -0,39$, $P = 0,049$). Nos grupos TMI e TMI-P, não foram observadas correlações entre a $PI_{m\acute{a}x}$ e as variáveis clínicas e laboratoriais.

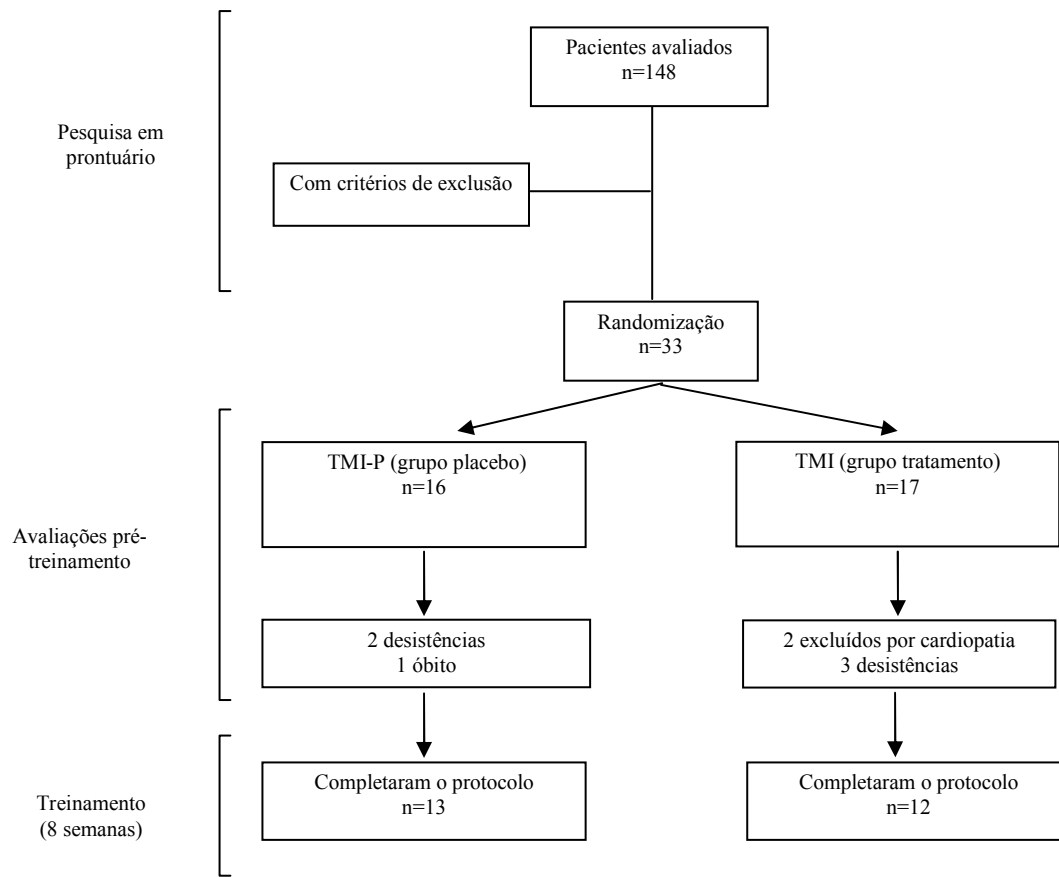


Figura 1: Desenho do estudo e alocação dos sujeitos conforme o grupo de intervenção. TMI: treinamento muscular inspiratório; TMI-P: treinamento muscular inspiratório placebo.

Na Tabela 1 estão descritas as características clínicas e laboratoriais basais de todos os pacientes. Os pacientes do grupo Triagem faziam menor uso de inibidores da ECA e os do grupo TMI-P usavam mais hidroclorotiazida. As medicações em uso descritas na Tabela 1 não foram suspensas durante o estudo. No momento basal, não houve diferença na $PI_{máx}$, $PI_{máx}S$, na $PI_{máx}S/PI_{máx}$ e no tempo de resistência, entre os grupos TMI e TMI-P. O grupo Triagem apresentou $PI_{máx}$ significativamente maior em relação aos grupos TMI e TMI-P.

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes

	TMI (n = 12)	TMI-P (n = 13)	Triagem (n = 123)	<i>P</i>
Idade, anos	63 ± 7	63 ± 7	60 ± 9	NS
Sexo, F/M	5/7	8/5	68/55	NS
IMC, kg/m ²	27,3 ± 3,2	28,2 ± 2,6	28,7 ± 4,6	NS
Tempo Diabetes, anos	11,6 ± 4,7	13,9 ± 8,3	13 ± 7	NS
HbA1c,(%)	7,5 ± 1,4	7,1 ± 1,7	8,08 ± 2,0	NS
Glicose, mg/dL)	152,17 ± 49,14	133,85 ± 71,84	164,79 ± 67,9	NS
Colesterol Total, mmol/L	168,7 ± 53,3	168,6 ± 36,8	181,90 ± 47,55	NS
Colesterol HDL, mmol/L	48 ± 7,6	48,5 ± 10,8	52,36 ± 15,8	NS
Creatinina, µmol/L	1,02 ± 0,2	0,92 ± 0,3	0,9 ± 0,33	NS
Potássio, mmol/L	4,5 ± 0,5	4,8 ± 0,4		
Hemodinâmica				
PAM, mmHg	99,69 ± 9,19	97,23 ± 12,43	98,60 ± 10,9	NS

FC, mmHg	74,17 ± 8,12	72,38 ± 13,70	72,93 ± 11,11	NS
Medicações, n,%				
Insulina	5 (41,7)	3 (23,1)	56 (45,5)	NS
Metformina	8 (66,7)	10 (76,9)	87 (70,7)	NS
Sulfoniluréias	5 (41,7)	6 (46,2)	30 (24,4)	NS
Inibidor da ECA	9 (75)	12 (92,3)	73 (59,3)*	0,035
HCTZ	6 (50)	12 (92,3)*	63 (51,2)	0,017
Estatinas	7 (58,3)	8 (61,5)	61 (49,6)	NS
B-bloqueadores	1 (8,3)	6 (46,2)	34 (27,7)	NS
Avaliação				
PI _{máx} , cmH ₂ O	55,50 ± 13,44	52,23 ± 10,46	91,26 ± 26,87*	<0,001
PI _{máx} , % prev	57,92 ± 10,81	56,58 ± 9,61	96,35 ± 25,78*	<0,001
PI _{máx} S/PI _{máx} , %	55,8 ± 2	57,1 ± 3	-	NS
Tempo de Resistência, s	376,2 ± 36,8	245,3 ± 86,6	-	NS
PI _{máx} S, cmH ₂ O	33,5 ± 1,3	36,9 ± 1,7		

Valores representados por médias ± DP ou n (%). IMC: índice de massa corpórea; HbA1c: hemoglobina Glicosilada; PAM: pressão arterial média; FC: frequência cardíaca; HCTZ: hidroclorotiazida.

TMI: treinamento muscular inspiratório; TMI-P: treinamento muscular inspiratório placebo.

* P<0,05: Grupo Triagem diferente dos grupos TMI e TMI-P

* P<0,05: Grupo TMI-P diferente dos grupos TMI e Triagem

Após o treinamento, o grupo TMI aumentou significativamente a PI_{máx}S de 33,5 ± 1,3 para 39,1 ± 1,2 no grupo TMI (ANOVA: P<0,001 efeito do tempo; P<0,001 efeito do treinamento; P<0,001 interação), aumentou também a relação PI_{máx}S/PI_{máx} de 55,8 ± 2,4 para 67,2 ± 3,1 (ANOVA: P<0,001 efeito do tempo; P<0,001 efeito do treinamento; P<0,001 interação). Os pacientes do grupo TMI, mantiveram a PI_{máx}S por 376,2 ± 36,8 s, antes do TMI, e 1213±38 s, após o TMI (ANOVA: P<0,001 efeito do tempo; P<0,001 efeito do treinamento; P<0,001 interação), enquanto que no grupo TMI-P não houve alteração (Figura 2 e 3).

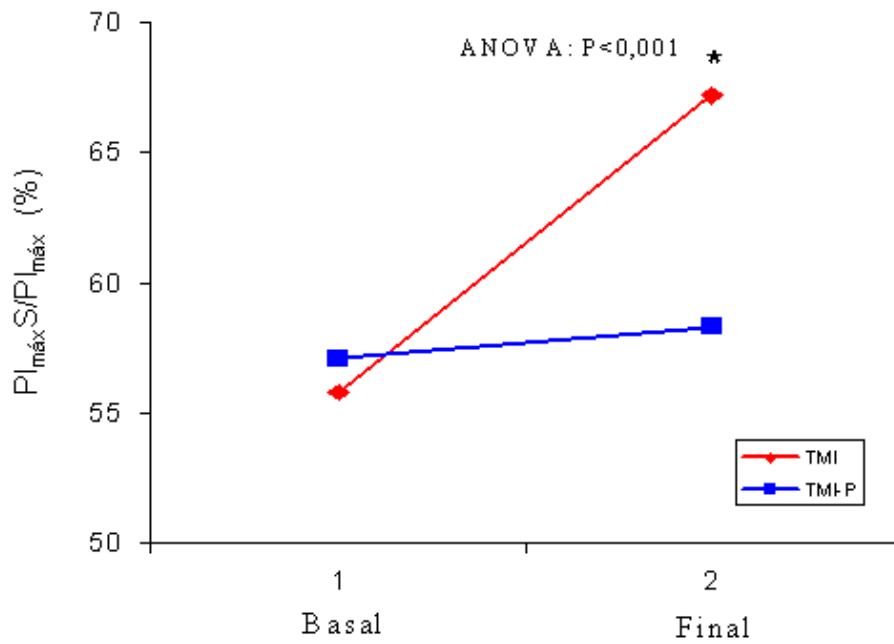


Figura 2: Valores da $PI_{\text{máx}}S/PI_{\text{máx}}$ (média \pm DP) antes e após 8 semanas de treinamento. TMI: treinamento muscular inspiratório; TMI-P: treinamento muscular inspiratório placebo. *ANOVA para medidas repetidas: P < 0,001 efeito do tempo; P < 0,001 efeito do treinamento; P < 0,001 interação

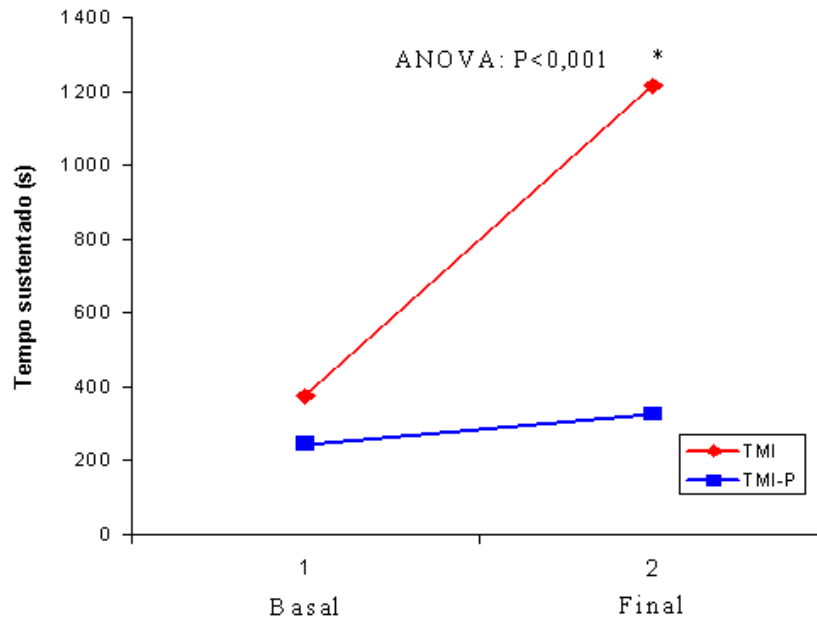


Figura 3: Tempo em $PI_{m\acute{a}x}S$ (médica ± DP)

TMI: treinamento muscular inspiratório; TMI-P: treinamento muscular inspiratório placebo.

* ANOVA para medidas repetidas: $P<0,001$ efeito do tempo; $P<0,001$ efeito do treinamento; $P<0,001$ interação

2. Função muscular inspiratória e função pulmonar

A Figura 4 ilustra a $PI_{m\acute{a}x}$ inicial e final dos 25 pacientes submetidos ao TMI por 8 semanas. A $PI_{m\acute{a}x}$ aumentou significativamente no grupo TMI (ANTES: $55,50 \pm 13,44$ cmH₂O; vs APÓS: $121 \pm 21,95$ cmH₂O), comparado ao grupo TMI-P (ANTES: $52,23 \pm 10,46$ cmH₂O; vs APÓS: $58,15 \pm 10,73$ cmH₂O) (ANOVA: $P<0,001$ efeito do grupo; $P<0,001$ efeito do treinamento; $P<0,001$ interação). O aumento da $PI_{m\acute{a}x}$ foi de 118% no grupo TMI.

Os valores semanais da $PI_{m\acute{a}x}$ estão ilustrados na Figura 5. A $PI_{m\acute{a}x}$ apresentou aumento significativo, a partir da segunda semana de treinamento, no grupo TMI em comparação ao grupo TMI-P. Este aumento permaneceu até o final do treinamento.

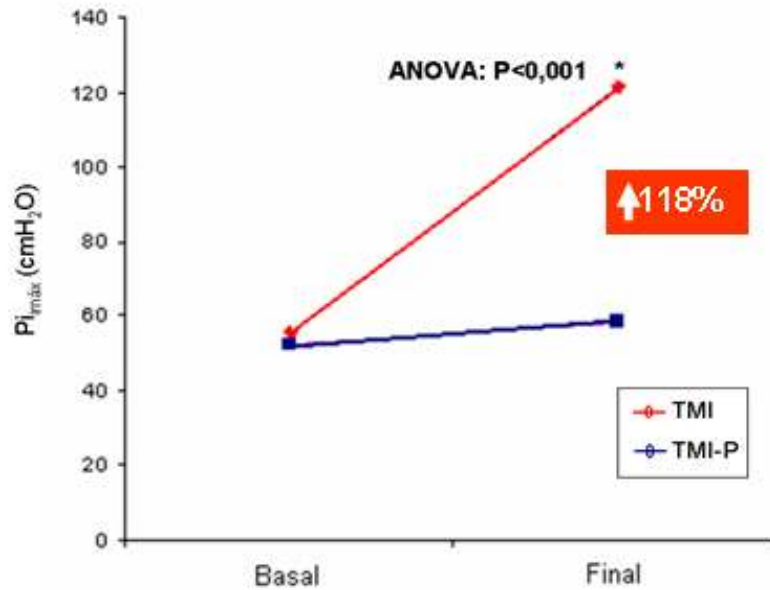


Figura 4: Pressão inspiratória máxima ($PI_{m\acute{a}x}$) antes e após 8 semanas de treinamento.

TMI: treinamento muscular inspiratório; TMI-P: treinamento muscular inspiratório placebo.

Valores representados por médias \pm DP. *ANOVA para medidas repetidas: P<0,001 efeito do grupo; P<0,001 efeito do treinamento; P<0,001 interação

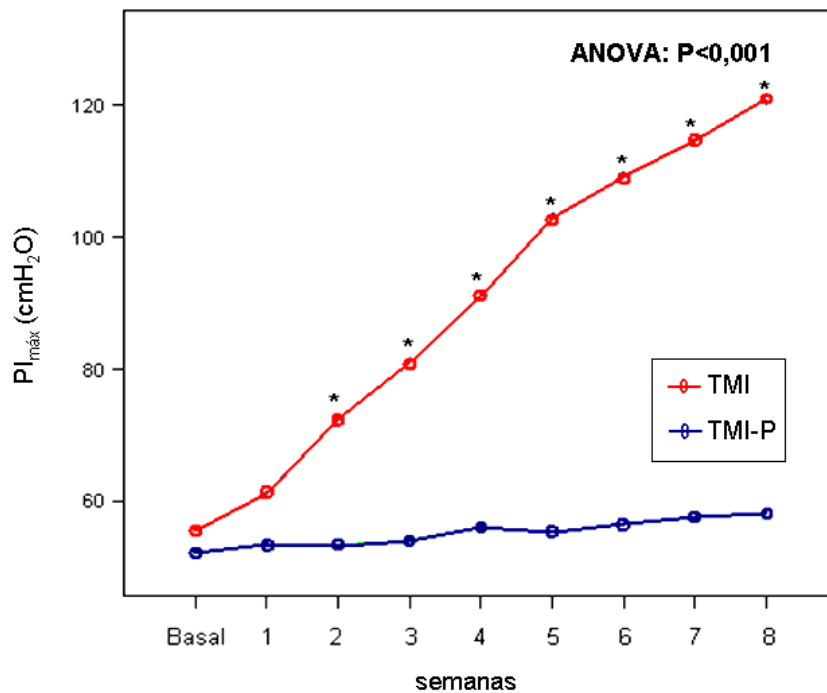


Figura 5: Valores semanais da Pressão inspiratória máxima (média \pm DP), durante o período de treinamento. TMI: treinamento muscular inspiratório; TMI-P: treinamento muscular inspiratório placebo.

*ANOVA para medidas repetidas: P<0,001 efeito do tempo; P<0,001 efeito do treinamento; P<0,001 interação

Na Tabela 2 estão descritos os valores das provas de função pulmonar dos grupos TMI e TMI-P. Os grupos TMI e TMI-P não apresentaram diferença quanto aos valores VEF₁, CVF e VVM tanto no basal como após 8 semanas de treinamento. Ao categorizar a HbA1c em normal (normoglicemia) e alterada (hiperglicemia), levando-se em consideração o ponto de corte de 6%, observamos uma correlação inversa entre a HbA1c e a VVM ($r = 0,32$, $P = 0,045$).

Tabela 2: Capacidade funcional pulmonar

	TMI (n= 12)		TMI-P (n= 13)	
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS
VEF ₁ , %prev	105,12 ± 19,30	107,48 ± 18,44	91,65 ± 13,24	90,60 ± 16,64
CVF, %prev	103 ± 19,29	106,24 ± 18,17	91,84 ± 9,63	88,45 ± 12,82
VVM, %prev	79,70 ± 18,56	82,15 ± 13	78,69 ± 16,59	75,69 ± 13,69

Valores representados por médias ± DP. VEF: volume expiratório forçado no primeiro segundo, CVF: capacidade vital forçada; VVM: ventilação voluntária máxima.

TMI: treinamento muscular inspiratório; TMI-P: treinamento muscular inspiratório placebo.

3. Função Cardiopulmonar

Os valores da função cardiopulmonar estão descritas na Tabela 3. Não houve diferença significativa nos parâmetros cardiorespiratórios, após 8 semanas de treinamento muscular inspiratório, em nenhum dos grupos.

Tabela 3: Capacidade Cardiopulmonar

	TMI		TMI-P	
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS
VO ₂ pico, l/min	1.8 ± 0.6	1.8 ± 0.5	1.6 ± 0.5	1.5 ± 0.5
VO ₂ pico, ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹	24.1 ± 6.1	23.9 ± 5.6	21.2 ± 5.9	21.5 ± 5.8
VCO ₂ pico, l/min	2 ± 0.8	1.9 ± 0.6	1.6 ± 0.5	1.6 ± 0.6
VCO ₂ pico, ml/kg/min	27 ± 7.8	25.8 ± 6.1	20.7 ± 7.6	21.5 ± 8.2
R	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.0
VE pico, l/min	61.4 ± 20.3	62.4 ± 19.3	51.8 ± 17.7	54.6 ± 22.5
VE/VO ₂ pico	34.3 ± 6.8	34.8 ± 10.9	31.9 ± 3.1	34 ± 7.8
VE/VCO ₂ pico	32.3 ± 5.0	31.8 ± 8.0	32.4 ± 3.0	36.3 ± 10.3

Valores representados por médias ± DP. VO₂: consumo de oxigênio, VCO₂: produção de dióxido de carbono, R: razão de troca respiratória, V_E: volume expirado, VE/VO₂: equivalente ventilatório de oxigênio, VE/VCO₂: equivalente ventilatório de dióxido de carbono.

TMI: Treinamento muscular inspiratório; TMI-P: Treinamento muscular inspiratório placebo.

4. Modulação autonômica

Em relação à presença de testes autonômicos alterados, não houve diferença significativa entre os grupos TMI e TMI-P. No grupo TMI, 10 pacientes apresentaram dois testes alterados e 2 apresentaram três testes alterados. No grupo TMI-P, 7 pacientes apresentaram dois testes alterados e 6 apresentaram três testes alterados.

Na Tabela 4 estão descritos os valores dos índices da VFC no domínio do tempo. Os grupos TMI e TMI-P não foram diferentes entre si tanto no basal quanto após 8 semanas de treinamento.

Tabela 4: Variabilidade da Frequência Cardíaca no domínio do tempo

	TMI		TMI-P	
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS
RRmed (ms)	776,50 ± 115,6	780,51 ± 105	786,80 ± 125,4	748,06 ± 83,6
SDNN (ms)	106,43 ± 33	109,38 ± 37,2	112,91 ± 30,7	115,45 ± 31,1
RMSSD (ms)	20,32 ± 7,65	22,77 ± 9,08	21,25 ± 4,95	22,77 ± 9,08
pNN50 (%)	3,61 ± 4,7	6,31 ± 7,4	3,45 ± 2,4	5,38 ± 5,2

Valores representados por médias ± DP. RRmed: média de todos os intervalos RR; SDNN: desvio padrão dos intervalos RR normais; RMSSD: raiz quadrada da média dos intervalos RR elevados ao quadrado; pNN50: % das diferenças sucessivas entre os intervalos RR adjacentes normais > 50 ms; ms: milissegundos

TMI: Treinamento muscular inspiratório; TMI-P: Treinamento muscular inspiratório placebo.

Os valores normalizados da potência espectral da frequência cardíaca estão na Tabela 5.

No período basal, durante o repouso, os grupos TMI e TMI-P não apresentaram diferença significativa em relação aos componentes espectrais e à relação BF/AF frequência. Após a estimulação simpática através do ortostatismo passivo não ocorreram mudanças nos componentes espectrais. Os mesmos resultados repetiram-se após 8 semanas de treinamento em ambos os grupos.

Tabela 5: Análise espectral da frequência cardíaca em repouso e no ortostatismo passivo

	TMI		TMI-P	
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS
Repouso				
BF (un)	0.57 ± 0.19	0.58 ± 0.2	0.59 ± 0.16	0.56 ± 0.16
AF (un)	0.31 ± 0.21	0.34 ± 0.19	0.30 ± 0.13	0.33 ± 0.14
BF/AF (razão)	2.52 ± 1.41	2.4 ± 1.6	2.45 ± 1.52	2.2 ± 1.7
PT (ms ² /Hz)	444.6 ± 333	442.2 ± 250.4	715.5 ± 381.7	810.7 ± 500
Ortostatismo passivo				
BF (un)	0.58 ± 0.11	0.59 ± 0.19	0.63 ± 0.18	0.60 ± 0.21
AF (un)	0.26 ± 0.73	0.30 ± 0.19	0.25 ± 0.14	0.26 ± 0.16
BF/AF (razão)	2.3 ± 1.0	2.7 ± 1.8	3.6 ± 2.3	3.4 ± 2.7
PT (ms ² /Hz)	292.1 ± 171,1	322.6 ± 265.7	702.6 ± 540.1	479.7 ± 362.3

Valores representados por médias ± DP. BF: baixa frequência, AF: alta frequência, BF/AF: razão baixa/alta frequência, un: unidades normalizadas

TMI: Treinamento muscular inspiratório; TMI-P: Treinamento muscular inspiratório placebo.

DISCUSSÃO

No presente estudo, demonstramos, pela primeira vez, que o TMI é capaz de reverter à perda da força muscular inspiratória de pacientes portadores de DM2 com fraqueza da musculatura inspiratória, sem modificar função pulmonar, as respostas ventilatórias ao exercício e a modulação autonômica.

Este é um ensaio clínico randomizado e controlado, conduzido em indivíduos com DM2 hiperglicêmicos e com diagnóstico de neuropatia autonômica, avaliados pelos testes padronizados por Ewing, VFC de 24 horas e análise espectral em repouso e durante estimulação simpática. Todos os pacientes recrutados para este estudo não apresentavam evidência de doença cardíaca ou doença pulmonar e apresentavam fraqueza da musculatura inspiratória com $PI_{máx} < 70\%$ do previsto, a qual correlacionou-se inversamente com o nível glicêmico. Durante oito semanas, os pacientes foram submetidos diariamente a 30 minutos de TMI, com intensidade equivalente a 30% da $PI_{máx}$ ou a TMI-P.

portadores de DM2 ainda são pouco conhecidos. Estudos de experimentação animal identificaram fraqueza da musculatura respiratória em ratos com DM induzido por estreptozotocina com evidências de neuropatia do nervo frênico^[32]. Os animais apresentavam sinais de atrofia axonal e redução significativa da área da bainha de mielina do nervo frênico. Esses achados colocam a neuropatia diabética como sendo, provavelmente, responsável pelo comprometimento dos músculos respiratórios. Em humanos, o primeiro estudo histopatológico do nervo frênico foi realizado em um paciente com DM2 com insuficiência respiratória fatal, que descreveu a presença de degeneração axonal e denervação muscular^[12]. Recentemente, Wanke e col.^[13] avaliaram a força muscular respiratória em portadores de DM2 e controles saudáveis,

através da medida das pressões transdiafragmática e da $PI_{m\acute{a}x}$, resultantes da estimulação bilateral do nervo frênico e de contração muscular voluntária. Apenas os pacientes com polineuropatia mais acentuada apresentaram diminuição da força muscular respiratória. Wolf e col.^[33] descreveram uma prevalência de 23% de lesão do nervo frênico em pacientes com DM2 e dispnéia, muito semelhante à frequência de fraqueza muscular inspiratória encontrada em nosso estudo, onde 29,05% dos pacientes avaliados apresentavam $PI_{m\acute{a}x}$ inferior a 70% do previsto.

Os resultados obtidos através do TMI variam de acordo com a patologia de base, a intensidade, a duração e a frequência do treinamento administrado. A melhora da força muscular inspiratória observada com o TMI parece ser secundária ao desenvolvimento de hipertrofia do diafragma^[18,19], aumento na proporção de fibras do tipo I, aumento na capacidade oxidativa, no número e tamanho da mitocôndria e na densidade capilar^[34]. O TMI vem sendo utilizado para melhorar a força e a resistência dos músculos inspiratórios em pacientes com alteração da função respiratória^[35], neuromuscular⁽¹⁶⁾ e cardíaca^(16,17). Em portadores de DPOC^[35], uma metanálise, reunindo 15 ensaios clínicos randomizados e controlados, avaliou o efeito do TMI com intensidade de treinamento $\geq 30\%$ da $P_{im\acute{a}x}$. Os autores concluíram que o TMI foi capaz de aumentar a força e a resistência da musculatura inspiratória, melhorar a qualidade de vida, mas não modificou a capacidade funcional desses pacientes. Nas desordens neuromusculares^[36], a perda da força muscular inspiratória está associada ao aumento de complicações pulmonares e de morte prematura^[37]. Koessler e col.^[36] relataram aumento da força e da resistência da musculatura inspiratória em pacientes com doença neuromuscular, após dois anos de TMI realizado duas vezes ao dia, durante 15 min, com carga equivalente a 70% da $PI_{m\acute{a}x}$ reajustada a cada três meses. Em estudo recente, Laoutaris e col.^[37] testaram o efeito do TMI, em uma amostra de pacientes com ICC com diferentes níveis de fraqueza muscular inspiratória, realizado três vezes por semana, durante 10 semanas, com intensidades de treinamento equivalentes a 15%

e 60% da $PI_{m\acute{a}x}$. Quando foi utilizado o protocolo com carga de 60% da $PI_{m\acute{a}x}$, observaram melhora da força e da resistência da musculatura inspiratória e aumento da capacidade funcional. Com a carga de 15% da $PI_{m\acute{a}x}$, somente ocorreu aumento da força, sem modificação da resistência dos músculos inspiratórios e da capacidade funcional. Dall'ago e col.^[20] submeteram pacientes, portadores de ICC com $PI_{m\acute{a}x}$ inferior a 70% do previsto, a 12 semanas de TMI diário, durante 30 minutos, com carga equivalente à 30% da $PI_{m\acute{a}x}$. O TMI promoveu um aumento de 115% na força da musculatura inspiratória, sendo o aumento da força muscular inspiratório significativo a partir da segunda semana de treinamento. A significativa melhora da força muscular inspiratória acompanhou-se de aumento um do consumo máximo de oxigênio de 15%. No presente estudo, os portadores de DM2 foram submetidos ao mesmo protocolo de TMI proposto por Dall'ago e col, porém, foram treinados por apenas 8 semanas. O aumento da força (118%) e da resistência muscular inspiratória (320%) foi semelhante ao observado por aqueles autores, contudo, apesar dos pacientes referirem redução na sensação de dispnéia ao exercício máximo pela escala de percepção de esforço de Borg, não apresentaram melhora no consumo máximo de oxigênio avaliado pelo teste cardiopulmonar. Essas alterações no desempenho da musculatura respiratória, semelhante ao relatado por outros autores^[39-41] não modificou a função pulmonar avaliados pela espirometria.

Capacidade funcional. A contribuição da musculatura respiratória na capacidade aeróbica máxima é mais expressiva a partir de 75-90% do esforço máximo^[42-43]. Em indivíduos saudáveis, apesar do TMI ser capaz de promover aumento de 25% na $PI_{m\acute{a}x}$, este aumento não se traduz em melhora da capacidade funcional^[39,41]. As razões pelas quais o TMI é capaz de melhorar a capacidade funcional, como é descrito em portadores de ICC, ainda não estão completamente explicadas. No modelo proposto por Dempsey e col.^[39,43], o desenvolvimento de

fadiga respiratória pode promover o acúmulo de metabólitos no diafragma, aumentando a descarga aferente do nervo frênico e a atividade simpática, o que resultaria em vasoconstrição e redução do fluxo sanguíneo para os membros em exercício. Recentemente, Chiappa e col.^[19] estudaram o efeito da indução de fadiga da musculatura respiratória sobre o comportamento do fluxo sanguíneo periférico, durante o exercício, em pacientes com ICC e fraqueza muscular inspiratória ($PI_{\text{máx}} < 70\%$ prev). A indução de fadiga muscular respiratória resultou em redução do fluxo sanguíneo, tanto para a musculatura exercitada, como para músculos em repouso, a qual foi parcialmente revertida após 4 semanas de TMI. No presente estudo, mesmo tendo ocorrido melhora significativa da força e da resistência muscular inspiratória, não observamos melhora da capacidade funcional após o TMI. A possível explicação para este comportamento pode ser a ausência de comprometimento do débito cardíaco em nossos pacientes. Eles provavelmente apresentavam uma boa reserva no débito cardíaco, permitindo que ao fadigar a musculatura respiratória não houvesse prejuízo do desempenho da musculatura periférica durante o exercício.

Modulação autonômica. A presença de disfunção autonômica em pacientes portadores de DM2 apresenta forte associação com o risco aumentado de mortalidade e episódios de morte súbita^[44,45]. Em pacientes portadores de patologias que sabidamente provocam disfunção autonômica, como a ICC^[46] e o infarto do miocárdio^[47,48], o treinamento através de exercícios aeróbicos mostrou ser capaz de melhorar a modulação autonômica. Loimaala e col.^[49] avaliaram os efeitos do treinamento aeróbico sobre a sensibilidade barorreflexa e a VFC em pacientes com DM2 sem evidência de comprometimento autonômico. Após 12 meses de treinamento aeróbico, realizado duas vezes por semana, observaram melhora somente da sensibilidade barorreflexa, sem qualquer modificação nos índices do domínio do tempo e da frequência da VFC. Howorka e col.^[50] também estudaram os efeitos do treinamento aeróbico em portadores de DM2 com

diferentes graus de neuropatia autonômica. Após 12 semanas de treinamento, apenas os pacientes com neuropatia autonômica leve apresentaram melhora da capacidade funcional e aumento da VFC. Nos pacientes com neuropatia autonômica grave, a melhora da capacidade funcional não resultou em aumento da VFC. O efeito do TMI sobre a modulação autonômica ainda não é completamente conhecido. Mesmo mostrando ser capaz de melhorar marcadamente a capacidade funcional, o TMI não promoveu mudanças na VFC de pacientes com ICC submetidos a cargas de treinamento de até 60% da $PI_{máx}$ ^[38]. Da mesma forma, em nosso estudo, o aumento da força muscular inspiratória com o TMI não proporcionou qualquer modificação dos índices da VFC no domínio do tempo e da frequência. Também não encontramos nenhuma correlação entre a $PI_{máx}$ e modulação autonômica. Todos os nossos pacientes apresentaram $PI_{máx}$ muito reduzida e evidências de marcado comprometimento autonômico evidenciado pela presença de testes autonômicos alterados, ausência de modificação dos componentes espectrais da frequência cardíaca à estimulação simpática (Tabela6) e valores reduzidos da VFC^[51]. Não podemos descartar que numa população mais heterogênea o comprometimento da modulação autonômica possa estar associado à perda da força muscular inspiratória e que nos casos com menor comprometimento autonômico, o TMI possa melhorar a modulação autonômica.

Implicações clínicas. Os resultados do presente estudo permitem afirmar que a presença de fraqueza muscular respiratória em pacientes com DM2 pode ser revertida através do TMI, abrindo espaço para que esta intervenção seja utilizada nas situações clínicas em que a fraqueza muscular respiratória compromete a capacidade funcional.

Limitações do estudo. Em nosso estudo, não podemos afirmar que os pacientes não apresentavam disfunção ventricular, contudo, somente foram selecionados pacientes sem

evidências de doença cardíaca e que não apresentavam limitação da capacidade funcional, com consumo máximo de oxigênio dentro do previsto para a idade, sexo e prática de exercício. Alguns de nossos pacientes, de ambos os grupos (TMI, TMI-P) faziam uso de drogas com efeito cardiovascular. A possibilidade dessas drogas melhorarem a modulação autonômica não foi observada em nosso estudo, uma vez todos os pacientes apresentaram evidências de marcado comprometimento autonômico.

CONCLUSÃO

Os nossos resultados permitem afirmar que a fraqueza da musculatura respiratória ocorre com frequência em pacientes com DM2 e pode ser revertida pelo TMI durante 8 semanas, sem modificar a função pulmonar, a capacidade funcional e a modulação autonômica.

REFERÊNCIAS

1. Schuyler M, Niewoehner D, Inkley S, Kohn R. Abnormal lung elasticity in juvenile diabetes mellitus. *Am Rev Resp Dis* 1976;113:37–41.
2. Paredi P., Biemacki W., Invernizzi G. Kharitonov SA., Barnes PJ. Exhaled carbon monoxide levels elevated in diabetes and correlated with glucose concentration in blood: a new test for monitoring the disease? *Chest*. 1999;116:1007-11.
3. Niranjana V, McBrayer DG, Ramirez LC, Raskin P, Hsia CC. Glycemic control and cardiopulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med*. 1997;103:504-13.
4. Sandler M: Is the lung a 'target organ' in diabetes mellitus? *Arch Intern Med* 150: 1385–1388, 1990.
5. Boulbou MS, Gourgoulianis KI, Klisiaris VK, Tsikrikas TS, Stathakis NE, Molyvdas PA. Diabetes mellitus and lung function. *Med Princ Pract*. 2003;12:87-91.
6. Marvisi M, Marani G, Brianti M, Della Porta R. [Pulmonary complications in diabetes mellitus]. *Recenti Prog Med*. 1996;87:623-7. Review.
7. Davis WA, Knuiman M, Kendall P, Grange V, Davis TM; Fremantle Diabetes Study. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2004;27:752-7.
8. Guvener N, Tutuncu NB, Akcay S, Eyuboglu F, Gokcel A. Alveolar gas exchange in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J*. 2003;50:663-7.
9. Ljubic, S, Metelko, Z, Car, N, Roglic, G and Drazic, Z. Reduction of diffusion capacity for carbon monoxide in diabetic patients. *Chest*. 1998;114;1033-1035.
10. Mori H, Okubo M, Okamura M, Yamane K, Kado S, Egusa G, Hiramoto T, Hara H, Yamakido M: Abnormalities of pulmonary function in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Intern Med* 31:189–193, 1992.

11. Neumann C, Martinez D, Schmid H. Nocturnal oxygen desaturation in diabetic patients with severe autonomic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995;28:97-102.
12. Tang EW, Jardine DL, Rodins K, Evans J. Respiratory failure secondary to diabetic neuropathy affecting the phrenic nerve. *Diabet Med.* 2003;20:599-601.
13. Wanke T, Paternostro-Sluga T, Grisold W, Formanek D, Auinger M, Zwick H, Irsigler K.. Phrenic nerve function in type 1 diabetic patients with diaphragm weakness and peripheral neuropathy. *Respiration.* 1992;59:233-7.
14. Wanke T, Formanek D, Auinger M, Popp W, Zwick H, Irsigler K. Inspiratory muscle performance and pulmonary function changes in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143:97-100.
15. Kabitz H.-J., Sonntag F., Walker D., Schwoerer A., Walterspacher S., Kaufmann S., Beuschlein F., Seufert J., Windisch W.. Diabetic polyneuropathy is associated with respiratory muscle impairment in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:191–197.
16. Brannagan TH, Promisloff RA, McCluskey LF, Mitz KA. Proximal diabetic neuropathy presenting with respiratory weakness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;67:539-41.
17. Rice AL, Ullal J, Vinik AI. Reversal of phrenic nerve palsy with topiramate. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2007;21:63-7.
18. Enright SJ, Unnithan VB, Heward C, Withnall L, Davies DH. Effect of high-intensity inspiratory muscle training on lung volumes, diaphragm thickness, and exercise capacity in subjects who are healthy. *Phys Ther.* 2006;86:345-54.
19. Chiappa GR, Roseguini BT, Vieira PJ, Alves CN, Tavares A, Winkelmann ER, Ferlin EL, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training improves blood flow to resting and exercising limbs in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008;29;51:1663-71.

20. Dall'Ago P, Chiappa GR, Guths H, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006;21;47:757-63.
21. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes. I. Classification and diagnosis. *Care* 2006;29 (Suppl 1):S4-5.
22. Neder JA, Andreoni S, Lerario MD, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res* 1999;32:719:27.
23. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care.* 1985;8:491-8.
24. Barnes TA. *Core Textbook of Respiratory Care Practice.* 2ed. St Louis, Missouri: Mosby Inc, 1994.
25. Tzelepis GE, Vega DL, Cohen ME, McCool FD. Lung volume specificity of inspiratory muscle training. *J Appl Physiol.* 1994;77:789-794.
26. Nava S, Ambrosino N, Crott P, Fracchia C, Rampulla C. Recruitment of some respiratory muscle during three maximal inspiratory manoeuvres. *Thorax.* 1993;48:702-707.
27. Martyn JB, Moreno H, Paré PD., Pardy RL. Measurement of inspiratory muscle performance with incremental threshold loading. *Am Rev Respir Dis.* 1987;135:919-923.
28. American Thoracic Society. Standardization of Spirometry, 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-1136.
29. Quanjer PhH, ed. Standardization of lung function tests – 1993 update. Report working party for the European community for steel and coal. *Eur Respir J.* 1993;6: Suppl 16.

30. Zaslavsky, LMA, Gross JL, Chaves ML, Machado R. Memory dysfunction and autonomic neuropathy in non-insulin-dependent (type 2) diabetic patients. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1995;30:101-110.
31. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93:1046-65.
32. Rodrigues Filho OA, Fazan VP. Streptozotocin induced diabetes as a model of phrenic nerve neuropathy in rats. *J Neurosci Methods.* 2006;15;151:131-8.
33. Wolf E, Shochina M, Fidel Y, Gonen B. Phrenic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1983;23: 523–530.
34. Powers SK, Grinton S, Lawler J, Criswell D, Dodd S. High intensity exercise training-induced metabolic alterations in respiratory muscles. *Respir Physiol.* 1992;89:169-77.
35. Lötters F, van Tol B, Kwakkel G, Gosselink R. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a meta-analysis. *Eur Respir J.* 2002;20:570-6.
36. Wolfgang Koessler, MD; Theodor Wanke, MD; Guenther Winkler, MD; Astrid Nader, MD; Karl Toifl, MD; Herbert Kurz, MD; and Hartmut Zwick, MD, FCCP. 2 Years' Experience With Inspiratory Muscle Training in Patients With Neuromuscular Disorders. *CHEST* 2001;120:765–76.
37. Macklem PT. Muscular weakness and respiratory function. *N Engl J Med* 1986;314:775–776.
38. Laoutaris ID, Dritsas A, Brown MD, Manginas A, Kallistratos MS, Chaidaroglou A, Degiannis D, Alivizatos PA, Cokkinos DV. Effects of inspiratory muscle training on autonomic activity, endothelial vasodilator function, and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in chronic heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2008;28:99-106.

39. Inbar, O., Weiner, O., Azgad, Y., Rotstein A. and Weinstein Y. Specific inspiratory muscle training in well-trained endurance athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.*, vol. 32, No.7, pp. 1233-1237, 2000.
40. Hanel B, Secher NH. Maximal oxygen uptake and work capacity after inspiratory muscle training: a controlled study. *J Sports Sci.* 1991 Spring;9:43-52.
41. Stuessi C, Spengler CM, Knöpfli-Lenzin C, Markov G, Boutellier U. Respiratory muscle endurance training in humans increases cycling endurance without affecting blood gas concentrations. *Eur J Appl Physiol.* 2001;84:582-6.
42. Christina M. Spengler and Urs Boutellier. Breathless Legs? Consider Training Your Respiration. *News Physiol Sci.* 2000;15:101-105.
43. Dempsey JA, Romer L, Rodman J, Miller J, Smith C. Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. *Respir Physiol Neurobiol.* 2006;28;151:242-50. Review.
44. Vinik AI, Freeman R, Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy. *Semin Neurol.* 2003;23:365-72. Review.
45. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26:1895-901.
46. Kienzle MG, Ferguson DW, Birkett CL, Myers GA, Berg WJ, Mariano DJ. Clinical, hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992;69:761-767.
47. Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation.* 1992;85(1 Suppl):I77-91.

48. Malfatto G, Facchini M, Sala L, Branzi G, Bragato R, Leonetti G. Effects of cardiac rehabilitation and beta-blocker therapy on heart rate variability after first acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1998;1;81:834-40.
49. Loimaala A, Huikuri HV, Kõöbi T, Rinne M, Nenonen A, Vuori I. Exercise training improves baroreflex sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003;52:1837-42.
50. Howorka K, Pumprla J, Haber P, Koller-Strametz J, Mondrzyk J, Schabmann A. Effects of physical training on heart rate variability in diabetic patients with various degrees of cardiovascular autonomic neuropathy. *Cardiovasc Res.* 1997;34:206-14.
51. Antelmi I, de Paula RS, Shinzato AR, Peres CA, Mansur AJ, Grupi CJ. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol.* 2004;1;93:381-5.

Chapter III:

Effects of inspiratory muscle training on type 2 diabetes mellitus patients with inspiratory muscle weakness:

A randomized, controlled clinical trial

INTRODUCTION

The recognition of the lungs as one of the target organs of DM (diabetes mellitus) was initially reported in the 1970's^[1] as a consequence from changes secondary to chronic hyperglycemia^[1,2]. Pulmonary complications in DM^[4-6] patients include reduction in lung volumes^[7], decline in carbon monoxide diffusion (Dco)^[8-10], development of respiratory disorders during sleep^[11], respiratory insufficiency^[12], as well as decreased pulmonary compliance, decline in lung elastic recoil^[12], and reduction in inspiratory muscle strength^[13,14]. In type 2 DM (DM2) case reports, the presence of inspiratory muscle weakness has been associated with the development of respiratory insufficiency by phrenic nerve impairment^[12,15-18]. In CHF (congestive heart failure) patients, inspiratory muscle weakness can be reversed by developing diaphragmatic hypertrophy through inspiratory muscle training (IMT)^[19], improving functional capacity and quality of life^[20]. In DM2 patients being followed in outpatient clinics, the frequency of inspiratory muscle weakness is unknown, as well as the response to IMT. For this reason, the present study evaluated the inspiratory muscle strength in DM2 patients and the IMT effect on inspiratory muscle strength, pulmonary function, functional capacity and autonomic modulation assessed through heart rate variability.

METHODS

Sample

To carry out the IMT protocol, 25 sedentary DM2 patients with inspiratory muscle weakness were randomized. The patients were selected from the Endocrinology Service outpatient clinic, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Inclusion criteria encompassed individuals suffering from DM2 (National Diabetes Data Group)^[21] with inspiratory muscle weakness established by a maximum inspiratory pressure (PI_{max}) $\leq 70\%$ of the predicted^[22]. They were evaluated through clinical history, rest electrocardiogram, cardiopulmonary exercise testing, and spirometry. Patients with body mass index ≥ 33 kg/m², exercise-induced asthma history, infectious disease, osteoarticular disease, regular alcohol or tobacco consumption in the past 6 months, and cardiac and pulmonary diseases were excluded. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the institution and an Informed Consent was obtained from each individual (Annex 1).

Study Design

This is a double-blind, controlled, randomized clinical trial. Following the initial evaluation, patients were randomized to two groups, 12 individuals to the IMT group and 13 individuals to the placebo-inspiratory muscle training group (P-IMT).

Protocol

Each subject visited the laboratory three times. At the first visit, inspiratory muscle strength and endurance and pulmonary function tests were performed. At the second visit, patients were submitted to cardiovascular autonomic function tests^[23] and to a protocol of sympathetic stimulation through passive orthostatism. A 24 hour ECG recording was initiated just before the protocol of sympathetic stimulation and lasted 24 hours. At the third visit, after removing the Holter recorder, they performed a symptom-limited cardiopulmonary exercise test.

Respiratory muscle strength testing

In order to determine the inspiratory muscle strength^[22], PI_{max} was evaluated with a pressure transducer MVD-300 (Microhard System, Globalmed, Porto Alegre, Brazil), with ± 300 cmH₂O capacity, connected to a system with two unidirectional valves, one of them inspiratory, the other one expiratory (DHD Inspiratory Muscle Trainer, Chicago, USA), coupled to a mouthpiece^[24]. To avoid the production of pressure by the facial muscles, an orifice measuring 2mm in diameter was used in the system to keep the glottis opened^[25]. Maneuvers were performed with the individual at rest and seated, with the elbows supported and using a nasal clip. The test was taken into account if there was no difference higher than 10% between the two highest pressures and only the maximum value was considered^[26]. After two respiratory cycles at tidal volume (V_t), patients were asked to expire slowly until the pulmonary volume was close to the residual volume (V_R) and, subsequently, maximal inspiration was performed against the occluded circuit. For analysis of PI_{max} data, we used absolute and predicted values obtained through equations described by Neder et al.^[22] (Annex 2).

Inspiratory muscle endurance testing

Patients presenting PI_{max} below 70% of the predicted value were subjected to an inspiratory muscle endurance test. To perform this test, a circuit composed of a unidirectional valve for linear pressure resistance was used (Threshold[®] Inspiratory Trainer, Healthscan Products Inc, New Jersey, USA), and the subjects breathed continuously through this equipment until they were unable to open the inspiratory valve. Inspiration began with a load corresponding to 50% of PI_{max} , and at every three minutes the load was increased by 10% of PI_{max} . The endurance index was determined by the maximum inspiratory pressure sustained ($PI_{max}S$) for at

least 60 seconds under the maximum tolerated load, being expressed as a percentage of the maximum inspiratory pressure $[PI_{\max}S/PI_{\max}]$ ^[27]. Following the incremental loading test for the inspiratory muscle, the value of the sustained inspiratory pressure was obtained. During a constant-load test, the individual breathed against a sub-maximal load equivalent to the load reached in the previous test for the maximum tolerated time. The maximum tolerated time was used as an additional index for inspiratory muscle endurance.

Pulmonary function tests

For the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease following the recommendations from the American Thoracic Society^[28], forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in the first second (FEV₁) and maximum voluntary ventilation (MVV) were assessed using a computer-aided spirometer (Eric Jaeger, GmbH, Würzburg Germany), and results expressed as percentage of the predicted value^[29].

Cardiac autonomic function assessment

The presence of an autonomic neuropathy was determined by the presence of more than one abnormal autonomic cardiovascular function test^[23] as standardized by the Endocrinology service at HCPA^[30]. The tests used were the following: HR response during deep breathing (normal values >6); HR response during the Valsalva maneuver (normal values >1.2); HR and blood pressure responses to orthostatic position (normal values >1.06 and <25mmHg, respectively); and blood pressure response to handgrip (normal values >10mmHg).

Heart rate variability

For all patients in IMT and P-IMT groups, the 24-h ECG was recorded using a SEER Light digital recorder (GE Medical Systems Information Technologies, Milwaukee, WI, USA). The recorded data were analyzed by an investigator blinded for the study, using a MARS 8000 analyzer (Marquette Medical Systems, Milwaukee, WI, USA). This analyzer allows to separate normal heartbeats from artifacts and ectopies, creating a time series of normal RR intervals only. Subsequently, a time-domain and frequency-domain analysis of heart rate variability (HRV) were performed according to recommendations from the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology^[31]. For the time-domain analysis, the following 24-h indices were calculated: mean of all normal RR intervals (MeanRR); standard deviation of all normal RR intervals (SDNN); root mean square of successive differences of adjacent RR intervals (RMSSD); percentage of successive differences between normal adjacent RR intervals above 50 ms (PNN50).

During the ECG recording, patients were instructed to maintain their habitual activities, avoiding physical exercise or use of drugs that might interfere with the autonomic function. For the frequency domain analysis, the following components of the spectral analysis of heart rate were assessed: total power spectrum (0.003-1 Hz); low frequency (0.04-0.15 Hz); high frequency (0.15-0.5 Hz); low frequency/high frequency ratio. The spectral analysis of heart rate was calculated at 5-minute intervals during rest and after a 5-minute sympathetic stimulation by passive orthostatism with a 70% tilt. Total power was expressed in absolute values and the other components in normalized units.

Cardiopulmonary exercise testing

The cardiopulmonary test was performed on a treadmill (ER-900, Ergoline, Jaeger, Würzburg, Germany), with continuous monitoring through a 12-derivation ECG, using a ramp

protocol (2-6 km/h speed, 4-10% slope increment), until the subject became exhausted in approximately 10 minutes. During the test, gas exchanges were measured continuously, breath by breath, by a previously validated system (Metalyzer 3B, CPX System, Cortex, Leipzig, Germany). Blood pressure was monitored every 3 minutes by a sphygmomanometer.

Inspiratory muscle training protocol

For IMT, patients were randomized to either the IMT group or the P-IMT group. Following a double-blind, controlled protocol, patients carried out the IMT on a daily basis for eight weeks, with duration of 30 minutes and intensity corresponding to 30% of resting PI_{max} . Training was carried out with a linear pressure resistance device (Threshold[®]). During training, subjects were advised to maintain a diaphragmatic ventilatory muscle pattern and a respiratory rate of approximately 20 cycles per minute. Weekly PI_{max} evaluations and workload adjustments were performed, by different researchers, according to the group. For the IMT group, the inspiratory load was adjusted on a weekly basis to maintain 30% of the subject's PI_{max} ⁽²⁾, and the P-IMT group was kept with no inspiratory load throughout the study. Training sessions were carried out at home for both groups and supervised once a week at the hospital.

Statistical Analysis

A descriptive analysis of the data was carried out by calculating the mean \pm standard deviation for quantitative variables, while for categorical variables frequency and percentage were calculated. To compare the three groups regarding the measures of interest, a variance analysis was made (ANOVA). After randomization, we compared the two groups using Student's t test. To cross the groups with categorical variables, the chi-square test and Fisher's exact test

were used. Repeated-measures ANOVA was used to evaluate and compare the evolution of variables. For correlations, Pearson's correlation coefficient was calculated. Data were analyzed with the software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) 14.0 for Windows, and the minimum significance level was set at 5%.

RESULTS

1. Sample characteristics

To select patients with PI_{max} below 70% of the predicted value, PI_{max} was assessed in 148 DM2 patients. In this group, the frequency of PI_{max} below 100% of the predicted value was 66.21% (98 patients) and the frequency of PI_{max} below 70% of the predicted value was 29.05% (43 patients). Of the patients presenting PI_{max} below 70% of the predicted value, two (4.6%) were excluded for obesity, four (9.3%) for presence of a heart condition, and four (9.3%) for practicing physical exercise. Of the 33 individuals randomized to the IMT and P-IMT groups, two were excluded from the IMT group for presenting myocardial ischemia during the cardiopulmonary test, and one patient in the P-IMT group died. Three patients from the IMT group and two from the P-IMT group refused to participate in the study (Figure 1). Patients selected for the IMT and P-IMT groups were compared with the 123 patients screened for PI_{max} who did not participate in the training protocols (Screening group). In the Screening group, PI_{max} showed a direct correlation only with the regular practice of physical exercise ($r = 0.27$, $P = 0.001$) and an inverse correlation with fasting glycemia ($r = 0.39$, $P=0.049$). In the IMT and P-IMT groups, no correlations were observed between PI_{max} and clinical and laboratory variables. In Table 1, the baseline clinical and laboratory characteristics of all patients are described. Patients in the Screening group used less ACE inhibitors and those in the P-IMT group used more

hydrochlorothiazide. The medications in used described in Table 1 were not discontinued during the study. There was no difference in PI_{max} , $PI_{max}S$ and $PI_{max}S/PI_{max}$ between the IMT and P-IMT groups. The Screening group showed a significantly higher PI_{max} than the IMT and P-IMT groups.

After training, in the IMT group, $PI_{max}S$ (ANOVA: $P<0.001$ time effect; $P<0.001$ training effect; $P<0.001$ interaction) and the $PI_{max}S/PI_{max}$ ratio (ANOVA: $P<0.001$, time effect; $P<0.001$ training effect; $P<0.001$ interaction) increased significantly, while in the P-IMT group there was no change (Figures 2 and 3).

2. Inspiratory muscle function and pulmonary function

Figure 4 illustrates the initial and final PI_{max} of the 25 patients enrolled in IMT for 8 weeks. PI_{max} increased significantly in the IMT group (before: 55.50 ± 13.44 cmH₂O vs. after: 121 ± 21.95 cmH₂O), compared with the P-IMT group (before: 52.3 ± 10.46 cmH₂O vs. after: 58.15 ± 10.73 cmH₂O) (ANOVA: $P<0.001$ time effect; $P<0.001$ training effect; $P<0.001$ interaction). The increase in PI_{max} was 118% in the IMT group. The weekly PI_{max} values are illustrated in Figure 5. PI_{max} showed a significant increase starting in the second week of training in the IMT group, in comparison with the P-IMT group. This increase remained until the end of training. In Table 2, pulmonary function tests are described for the IMT and P-IMT groups. The IMT and P-IMT groups did not present any difference in the FEV₁, FVC and MVV values at baseline and after 8 weeks of training. When HbA1c was classified as normal (normoglycemia) and abnormally high (hyperglycemia), taking into account a 6% cut-off point, there was an inverse correlation between HbA1c and MVV ($r = 0.32$, $P=0.045$).

3. Cardiopulmonary Function

The cardiopulmonary function values are described in Table 3. There was no significant difference in the cardiorespiratory parameters after 8 weeks of inspiratory muscle training in any group.

4. Autonomic Modulation

Regarding the presence of abnormal autonomic tests, there was no significant difference between the IMT and P-IMT groups. In the IMT group, 10 patients presented two abnormal tests and two presented three abnormal tests. In the P-IMT group, seven patients presented two abnormal tests and six presented three abnormal tests. Table 4 shows HRV time-domain indices. The ITM and P-ITM groups showed no differences in HRV at baseline and after 8 weeks of training. Heart rate power spectrum components are shown in Table 5. At baseline and after 8 weeks of training, during rest, there were no differences in spectral components and LF/HF ratio between IMT and P-IMT groups, and no changes were observed in the spectral components when patients were submitted to sympathetic stimulation by passive orthostatism.

DISCUSSION

In the present study, we demonstrated for the first time that IMT is able to reverse the loss of inspiratory muscle strength in DM2 patients, without modifying pulmonary function, ventilatory responses to exercise, and autonomic modulation. This is a controlled randomized clinical trial conducted on hyperglycemic individuals with DM2 and autonomic neuropathy, assessed by autonomic function tests, 24-h HRV and spectral analysis at rest and during sympathetic stimulation. All patients recruited for this trial had no evidence of heart or lung

disease and $PI_{max} < 70\%$ of the predicted value. For eight weeks, patients were submitted either to a 30-minute IMT on a daily basis, with intensity equivalent to 30% of PI_{max} , or to a placebo IMT.

The mechanisms responsible for the development of respiratory muscle weakness in DM2 patients are still poorly understood. Animal experiments have identified respiratory muscle weakness in rats suffering from streptozotocin-induced DM2 with evidence of phrenic nerve neuropathy. The animals presented evidence of axonal atrophy and significant reduction in the myelin sheath portion of the phrenic nerve^[32]. In the first histopathological study of the phrenic nerve, associated to fatal respiratory insufficiency in a DM2 patient, the presence of axonal degeneration and muscle denervation was described^[12]. Recently, Wanke et al.^[13] assessed the respiratory muscle strength in DM2 patients and healthy controls by measuring transdiaphragmatic pressures and PI_{max} resulting from bilateral stimulation of the phrenic nerve and from voluntary muscle contraction. Only patients with more accentuated polyneuropathy presented a decrease in respiratory muscle strength. Wolf et al.^[33] described a 23% prevalence of phrenic nerve injury in patients with DM2 and dyspnea, very similar to the inspiratory muscle weakness rate found in our study, in which 29.05% of the patients assessed showed a PI_{max} below 70% of that predicted.

The results obtained through IMT depend on the underlying pathology, intensity, duration and frequency of the training administered. The improvement in inspiratory muscle strength observed with IMT seems to be secondary to the development of diaphragm hypertrophy^[18,19], increase in the proportion of type I fibers, increase in oxidative capacity, in the number and size of the mitochondria and in capillary density^[34]. IMT has been used to improve the strength and endurance of inspiratory muscles in patients with pulmonary^[35], neuromuscular^[16] and cardiac disease^[16,17]. In chronic obstructive pulmonary disease patients^[35], a meta-analysis gathering 15 controlled randomized clinical trials assessed the IMT effect with a training intensity $\geq 30\%$ of

PI_{max} . The authors concluded that IMT was able to increase the strength and endurance of the inspiratory muscle and improve quality of life, but did not modify the functional capacity of these patients. In neuromuscular disorders^[36], the loss of inspiratory muscle strength is associated to an increase in pulmonary complications and premature death^[37]. Koessler et al.^[36] reported increased strength and endurance of the inspiratory muscle in patients with neuromuscular disease, after two years of IMT carried out twice a day, for 15 minutes, with loading equivalent to 70% of PI_{max} readjusted every three months. In a recent study, Laoutaris et al.^[37] tested the IMT effect on a sample of CHF patients with different levels of inspiratory muscle weakness, IMT was carried out three times a week for 10 weeks, with training intensities equivalent to 15% and 60% of PI_{max} . When the protocol with a load corresponding to 60% of PI_{max} was used, an improvement in the strength and endurance of the inspiratory muscle and an increase in the functional capacity were observed. With a load corresponding to 15% of PI_{max} , there was an increase in strength only, without change in inspiratory muscle endurance and functional capacity. Dall'ago et al.^[20] subjected patients suffering from CHF with PI_{max} lower than 70% of the predicted value to a 12-week IMT on a daily basis, for 30 minutes, using a load equivalent to 30% of PI_{max} . IMT increased inspiratory muscle strength by 115% and endurance by 300%, the increase in inspiratory muscle strength being significant since the second week of training. The significant improvement in inspiratory muscle strength was accompanied by a 15% increase in maximal oxygen uptake. In the present study, DM2 patients were subjected to the same IMT protocol used by Dall'ago et al.^[20], however, they trained during only 8 weeks. The increase in the inspiratory muscle strength (118%) and endurance (322%) was similar to that observed by those authors; however, in spite of the patients reported a reduction in the sensation of dyspnea at maximal exercise via the Borg Rating of Perceived Exertion Scale, they did not show any improvement in maximal oxygen uptake assessed by the cardiopulmonary test. These changes in

the performance of the respiratory muscles, as reported by other authors^[39-41], did not modify the pulmonary function evaluated by spirometry.

Functional capacity. The contribution of the respiratory muscle to maximum aerobic capacity is more significant at 75-90% of the maximal effort^[42-43]. In healthy individuals, although IMT is capable of promoting a 25% increase in PI_{max} , such increase does not improve functional capacity^[39-41]. The reasons why IMT is able to improve the functional capacity, as described in CHF patients, have not been fully explained. In the model proposed by Dempsey et al.^[39-43], the development of respiratory fatigue may promote the accumulation of metabolites in the diaphragm, increasing the afferent discharge by the phrenic nerve and sympathetic activity, which result in vasoconstriction and reduction in blood flow to the exercising limbs. Recently, Chiappa et al.^[19] studied the effect of fatigue induction in the respiratory muscle on the behavior of peripheral blood flow, during exercise, in CHF patients with inspiratory muscle weakness ($PI_{max} < 70\%$ of the predicted value). The induction of respiratory muscle fatigue resulted in reduced blood flow to the exercising and non-exercising muscles, that was partially reversed after 4-week IMT. In the present study, even though there was a significant improvement in the inspiratory muscle strength and endurance, we did not observe any improvement in the functional capacity after IMT. The possible explanation for this behavior may be the absence of impaired cardiac output in our patients. During intense exercise, the presence of a good cardiac output reserve probably prevented the reduction in blood flow to the exercising muscles in the limbs, as a result of the respiratory muscle fatigue.

Autonomic modulation. The presence of autonomic dysfunction in DM2 patients is strongly associated with an increased risk of mortality and sudden death episodes^[44-45]. In

patients suffering from pathologies known to cause autonomic dysfunction, such as CHF^[46] and myocardial infarction^[47,48], aerobic exercise training has shown to be able to improve autonomic modulation. Loimaala et al.^[49] assessed the effect of aerobic training on baroreflex sensitivity and HRV in DM2 patients without autonomic impairment. After 12 months of aerobic training, carried out twice a week, an improvement was observed in baroreflex sensitivity only, without any change in the time-domain and frequency-domain indices of HRV. Howorka et al.^[50] also studied the effects of aerobic training on DM2 patients with different degrees of autonomic neuropathy. After 12 weeks of training, the improvement in functional capacity was accompanied by increased HRV, only in patients without any autonomic dysfunction or with mild autonomic neuropathy. Patients with severe autonomic neuropathy the improvement in functional capacity did not result in increased HRV. The effect of IMT on autonomic modulation is not fully understood. Although it has shown to be able to markedly improve the functional capacity, IMT did not promote changes in the HRV of CHF patients subjected to training loads up to 60% of PI_{max} ^[38]. Likewise, in our study, the increase in inspiratory muscle strength with IMT did not lead to any change in HRV in time and in frequency-domain, and there was no correlation between PI_{max} and autonomic modulation either. All of our patients showed a very reduced PI_{max} and evidence of pronounced autonomic impairment indicated by the presence of abnormal autonomic tests, absence of change in the spectral components of heart rate during sympathetic stimulation (Table 6) and reduced 24- hour HRV indices^[51]. We cannot neglect that in a more heterogeneous population, autonomic dysfunction may be associated to inspiratory muscle weakness and that, in cases with lesser autonomic impairment, IMT may improve autonomic modulation.

Clinical implications. The results of the present study allow us to assert that respiratory muscle weakness in DM2 patients may be reversed through IMT, and this intervention can be

used in patients with DM2 in clinical situations in which the respiratory muscle weakness impairs the functional capacity.

Study limitations. In our study, ventricular function was not evaluated to discard heart diseases that could cause heart failure. However, all the patients studied did not have any clinical evidence of heart disease and had normal functional capacity, presenting with maximal oxygen uptake within predicted for age, gender and practice of exercise. Some of our patients, in both groups (IMT, P-IMT), were taking drugs with cardiovascular effect. The likelihood of these drugs improve autonomic modulation was not observed in our study, since all patients showed evidence of accentuated autonomic impairment.

CONCLUSION

Respiratory muscle weakness occurs frequently in DM2 patients and can be reversed by 8-week IMT. In these patients, IMT does not improve pulmonary function, functional capacity and autonomic modulation.

REFERENCES

-
52. Schuyler M, Niewoehner D, Inkley S, Kohn R. Abnormal lung elasticity in juvenile diabetes mellitus. *Am Rev Resp Dis* 1976;113:37–41.
 53. Paredi P., Biemacki W., Invernizzi G. Kharitonov SA., Barnes PJ. Exhaled carbon monoxide levels elevated in diabetes and correlated with glucose concentration in blood: a new test for monitoring the disease? *Chest*. 1999;116:1007-11.
 54. Niranjana V, McBrayer DG, Ramirez LC, Raskin P, Hsia CC. Glycemic control and cardiopulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med*. 1997;103:504-13.

55. Sandler M: Is the lung a 'target organ' in diabetes mellitus? *Arch Intern Med* 150: 1385–1388, 1990.
56. Boulbou MS, Gourgoulisianis KI, Klisiaris VK, Tsikrikas TS, Stathakis NE, Molyvdas PA. Diabetes mellitus and lung function. *Med Princ Pract*. 2003;12:87-91.
57. Marvisi M, Marani G, Brianti M, Della Porta R. [Pulmonary complications in diabetes mellitus]. *Recenti Prog Med*. 1996;87:623-7. Review.
58. Davis WA, Knuiman M, Kendall P, Grange V, Davis TM; Fremantle Diabetes Study. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2004;27:752-7.
59. Guvener N, Tutuncu NB, Akcay S, Eyuboglu F, Gokcel A. Alveolar gas exchange in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J*. 2003;50:663-7.
60. Ljubic, S, Metelko, Z, Car, N, Roglic, G and Drazic, Z. Reduction of diffusion capacity for carbon monoxide in diabetic patients. *Chest*. 1998;114:1033-1035.
61. Mori H, Okubo M, Okamura M, Yamane K, Kado S, Egusa G, Hiramoto T, Hara H, Yamakido M: Abnormalities of pulmonary function in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Intern Med* 31:189–193, 1992.
62. Neumann C, Martinez D, Schmid H. Nocturnal oxygen desaturation in diabetic patients with severe autonomic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995;28:97-102.
63. Tang EW, Jardine DL, Rodins K, Evans J. Respiratory failure secondary to diabetic neuropathy affecting the phrenic nerve. *Diabet Med*. 2003;20:599-601.
64. Wanke T, Paternostro-Sluga T, Grisold W, Formanek D, Auinger M, Zwick H, Irsigler K.. Phrenic nerve function in type 1 diabetic patients with diaphragm weakness and peripheral neuropathy. *Respiration*. 1992;59:233-7.
65. Wanke T, Formanek D, Auinger M, Popp W, Zwick H, Irsigler K. Inspiratory muscle performance and pulmonary function changes in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143:97-100.
66. Kabitz H.-J., Sonntag F., Walker D., Schwoerer A., Waltersbacher S., Kaufmann S., Beuschlein F., Seufert J., Windisch W.. Diabetic polyneuropathy is associated with respiratory muscle impairment in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:191–197.
67. Brannagan TH, Promisloff RA, McCluskey LF, Mitz KA. Proximal diabetic neuropathy presenting with respiratory weakness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67:539-41.

68. Rice AL, Ullal J, Vinik AI. Reversal of phrenic nerve palsy with topiramate. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2007;21:63-7.
69. Enright SJ, Unnithan VB, Heward C, Withnall L, Davies DH. Effect of high-intensity inspiratory muscle training on lung volumes, diaphragm thickness, and exercise capacity in subjects who are healthy. *Phys Ther.* 2006;86:345-54.
70. Chiappa GR, Roseguini BT, Vieira PJ, Alves CN, Tavares A, Winkelmann ER, Ferlin EL, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training improves blood flow to resting and exercising limbs in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008;29;51:1663-71.
71. Dall'Ago P, Chiappa GR, Guths H, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006;21;47:757-63.
72. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes. I. Classification and diagnosis. *Care* 2006;29 (Suppl 1):S4-5.
73. Neder JA, Andreoni S, Lerario MD, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res* 1999;32:719:27.
74. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care.* 1985;8:491-8.
75. Barnes TA. *Core Textbook of Respiratory Care Practice.* 2ed. St Louis, Missouri: Mosby Inc, 1994.
76. Tzelepis GE, Vega DL, Cohen ME, McCool FD. Lung volume specificity of inspiratory muscle training. *J Appl Physiol.* 1994;77:789-794.
77. Nava S, Ambrosino N, Crott P, Fracchia C, Rampulla C. Recruitment of some respiratory muscle during three maximal inspiratory manouevres. *Thorax.* 1993;48:702-707.
78. Martyn JB, Moreno H, Paré PD., Pardy RL. Measurement of inspiratory muscle performance with incremental threshold loading. *Am Rev Respir Dis.* 1987;135:919-923.
79. American Thoracic Society. Standardization of Spirometry, 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-1136.
80. Quanjer PhH, ed. Standardization of lung function tests – 1993 update. Report working party for the European community for steel and coal. *Eur Respir J.* 1993;6: Suppl 16.

81. Zaslavsky, LMA, Gross JL, Chaves ML, Machado R. Memory dysfunction and autonomic neuropathy in non-insulin-dependent (type 2) diabetic patients. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1995;30:101-110.
82. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93:1046-65.
83. Rodrigues Filho OA, Fazan VP. Streptozotocin induced diabetes as a model of phrenic nerve neuropathy in rats. *J Neurosci Methods.* 2006;15;151:131-8.
84. Wolf E, Shochina M, Fidel Y, Gonen B. Phrenic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1983;23: 523–530.
85. Powers SK, Grinton S, Lawler J, Criswell D, Dodd S. High intensity exercise training-induced metabolic alterations in respiratory muscles. *Respir Physiol.* 1992;89:169-77.
86. Lötters F, van Tol B, Kwakkel G, Gosselink R. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a meta-analysis. *Eur Respir J.* 2002;20:570-6.
87. Wolfgang Koessler, MD; Theodor Wanke, MD; Guenther Winkler, MD; Astrid Nader, MD; Karl Toifl, MD; Herbert Kurz, MD; and Hartmut Zwick, MD, FCCP. 2 Years' Experience With Inspiratory Muscle Training in Patients With Neuromuscular Disorders. *CHEST* 2001;120:765–76.
88. Macklem PT. Muscular weakness and respiratory function. *N Engl J Med* 1986;314:775–776.
89. Laoutaris ID, Dritsas A, Brown MD, Manginas A, Kallistratos MS, Chaidaroglou A, Degiannis D, Alivizatos PA, Cokkinos DV. Effects of inspiratory muscle training on autonomic activity, endothelial vasodilator function, and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in chronic heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2008;28:99-106.
90. Inbar, O., Weiner, O., Azgad, Y., Rotstein A. and Weinstein Y. Specific inspiratory muscle training in well-trained endurance athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.*, vol. 32, No.7, pp. 1233-1237, 2000.
91. Hanel B, Secher NH. Maximal oxygen uptake and work capacity after inspiratory muscle training: a controlled study. *J Sports Sci.* 1991 Spring;9:43-52.

92. Stuessi C, Spengler CM, Knöpfli-Lenzin C, Markov G, Boutellier U. Respiratory muscle endurance training in humans increases cycling endurance without affecting blood gas concentrations. *Eur J Appl Physiol.* 2001;84:582-6.
 93. Christina M. Spengler and Urs Boutellier. Breathless Legs? Consider Training Your Respiration. *News Physiol Sci.* 2000;15:101-105.
 94. Dempsey JA, Romer L, Rodman J, Miller J, Smith C. Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. *Respir Physiol Neurobiol.* 2006;28;151:242-50. Review.
 95. Vinik AI, Freeman R, Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy. *Semin Neurol.* 2003;23:365-72. Review.
 96. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26:1895-901.
 97. Kienzle MG, Ferguson DW, Birkett CL, Myers GA, Berg WJ, Mariano DJ. Clinical, hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992;69:761-767.
 98. Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation.* 1992;85(1 Suppl):I77-91.
 99. Malfatto G, Facchini M, Sala L, Branzi G, Bragato R, Leonetti G. Effects of cardiac rehabilitation and beta-blocker therapy on heart rate variability after first acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1998;1;81:834-40.
 100. Loimaala A, Huikuri HV, Kööbi T, Rinne M, Nenonen A, Vuori I. Exercise training improves baroreflex sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003;52:1837-42.
 101. Howorka K, Pumprla J, Haber P, Koller-Strametz J, Mondrzyk J, Schabmann A. Effects of physical training on heart rate variability in diabetic patients with various degrees of cardiovascular autonomic neuropathy. *Cardiovasc Res.* 1997;34:206-14.
 102. Antelmi I, de Paula RS, Shinzato AR, Peres CA, Mansur AJ, Grupi CJ. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol.* 2004;1;93:381-5.
-

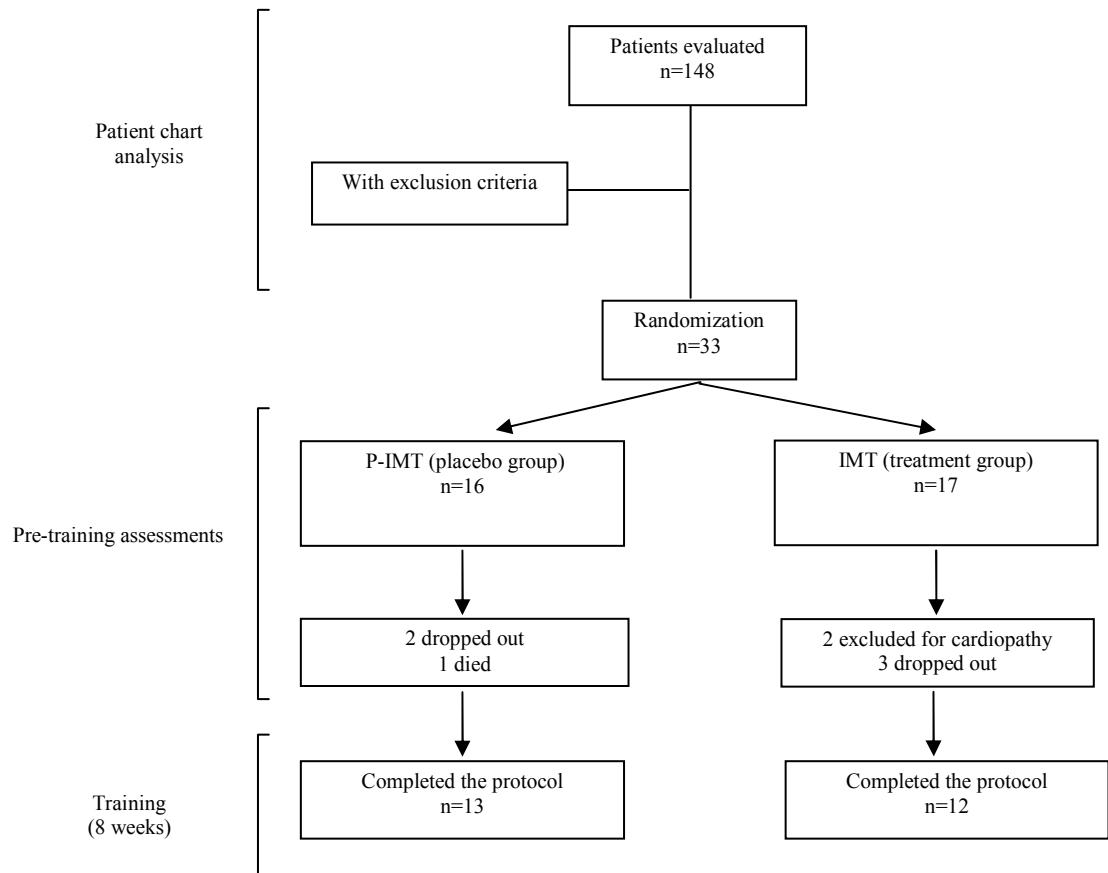


Figure 1: Study diagram and allocation of subjects according to the intervention group. IMT: inspiratory muscle training; P- IMT: placebo-inspiratory muscle training.

Table 1. Clinical characteristics of patients

	IMT (n = 12)	P-IMT (n = 13)	Screening (n = 123)	<i>P</i>
Age (years)	63 ± 7	63 ± 7	60 ± 9	NA
Sex (F/M)	5/7	8/5	68/55	NA
BMI, (kg/m ²)	27.3 ± 3.2	28.2 ± 2.6	28.7 ± 4.6	NA
Diabetes time, (years)	11.6 ± 4.7	13.9 ± 8.3	13 ± 7	NA
HbA1c, (%)	7.5 ± 1.4	7.1 ± 1.7	8.08 ± 2.0	NA
Glucose, (mmol/L)	152.17 ± 49.14	133.85 ± 71.84	164.79 ± 67.9	NA
Total cholesterol, (mmol/L)	168.7 ± 53.3	168.6 ± 36.8	181.90 ± 47.55	NA
HDL cholesterol, (mmol/L)	48 ± 7.6	48.5 ± 10.8	52.36 ± 15.8	NA
Creatinine, (μmol/L)	1.02 ± 0.2	0.92 ± 0.3	0.9 ± 0.33	NA
Potassium (mmol/L)	4.5 ± 0.5	4.8 ± 0.4		
Hemodynamics				
MAP, mmHg	99.69 ± 9.19	97.23 ± 12.43	98.60 ± 10.9	NA
HR, mmHg	74.17 ± 8.12	72.38 ± 13.70	72.93 ± 11.11	NA
Medications, (n,%)				
Insulin	5 (41.7)	3 (23.1)	56 (45.5)	NA
Metformin	8 (66.7)	10 (76.9)	87 (70.7)	NA
Sulfonylureas	5 (41.7)	6 (46.2)	30 (24.4)	NA
ACE inhibitor	9 (75)	12 (92.3)	73 (59.3)*	0.035
HCTZ	6 (50)	12 (92.3)*	63 (51.2)	0.017
Statins	7 (58.3)	8 (61.5)	61 (49.6)	NA
B-blockers	1 (8.3)	6 (46.2)	34 (27.7)	NA
Assessment				
PI _{max} , cmH ₂ O	55.50 ± 13.44	52.23 ± 10.46	91.26 ± 26.87*	<0.001
PI _{max} , % predicted	57.92 ± 10.81	56.58 ± 9.61	96.35 ± 25.78*	<0.001
PI _{max} S/PI _{max} , %	37.5 ± 1.3	36.9 ± 1.7	-	NA
Endurance time, s	376.2 ± 36.8	245.3 ± 86.6	-	NA

Values represented as mean ± SD or n (%). BMI: body mass index; HbA1c: glycosylated hemoglobin; MAP: mean arterial pressure; HR: heart rate; HCTZ: hydrochlorothiazide.

IMT: inspiratory muscle training; P-IMT: placebo-inspiratory muscle training.

* P<0.05: Screening group different from IMT and P-IMT groups

* P<0.05: P-IMT group different from IMT and Screening groups

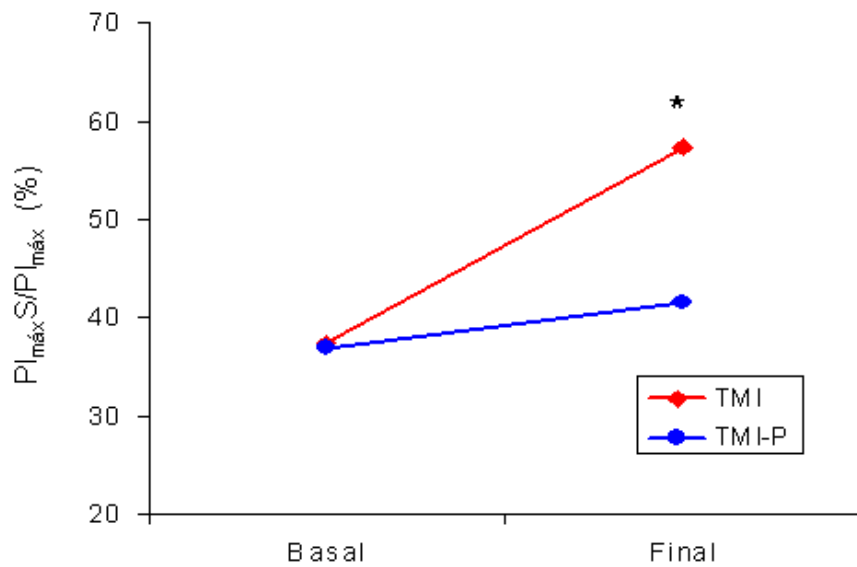


Figure 2: **Maximum inspiratory pressure (PI_{max}) before and after 8 weeks of training.**

IMT: inspiratory muscle training; P-IMT: placebo-inspiratory muscle training.

Values expressed as mean \pm SD. * Repeated-measures ANOVA: $P < 0.001$ time effect; $P < 0.001$ training effect; $P < 0.001$ interaction.

Basal = baseline

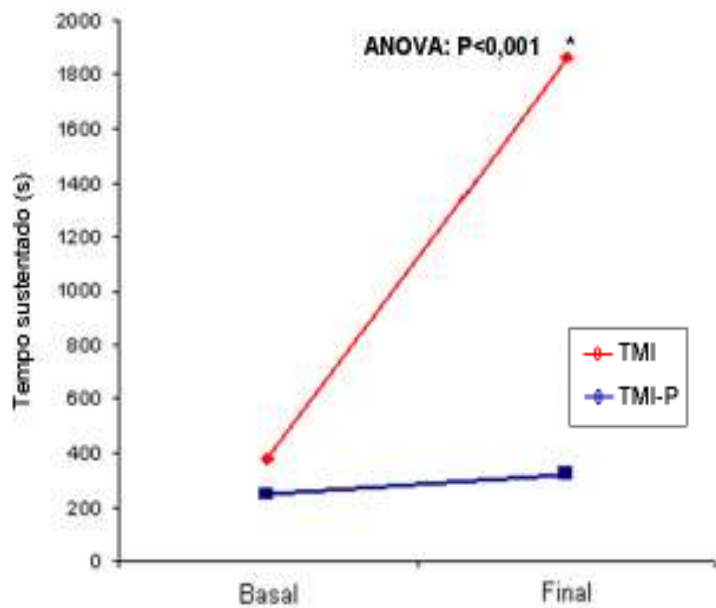


Figure 3: Values corresponding to the time for which the patients were able to maintain the PImaxS (mean \pm SD)
 IMT: inspiratory muscle training; P-IMT: placebo-inspiratory muscle training.
 *Repeated-measures ANOVA: $P < 0.001$ time effect; $P < 0.001$ training effect; $P < 0.001$ interaction.
 Tempo sustentado = time sustained
 Basal = baseline

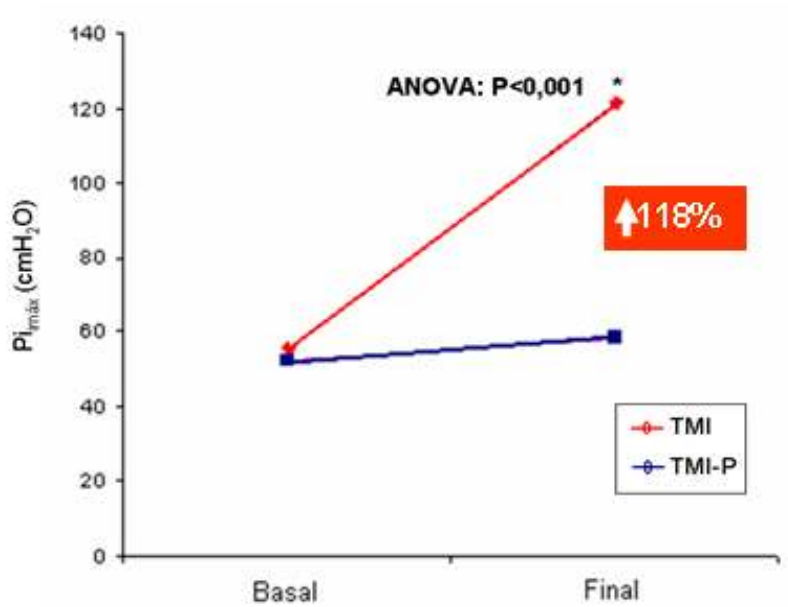


Figure 4: **Maximum inspiratory pressure (PI_{max}) before and after 8 weeks of training.**

IMT: inspiratory muscle training; P-IMT: placebo-inspiratory muscle training.

Values expressed as mean ± SD. *Repeated-measures ANOVA: P<0.001 time effect; P<0.001 training effect; P<0.001 interaction.

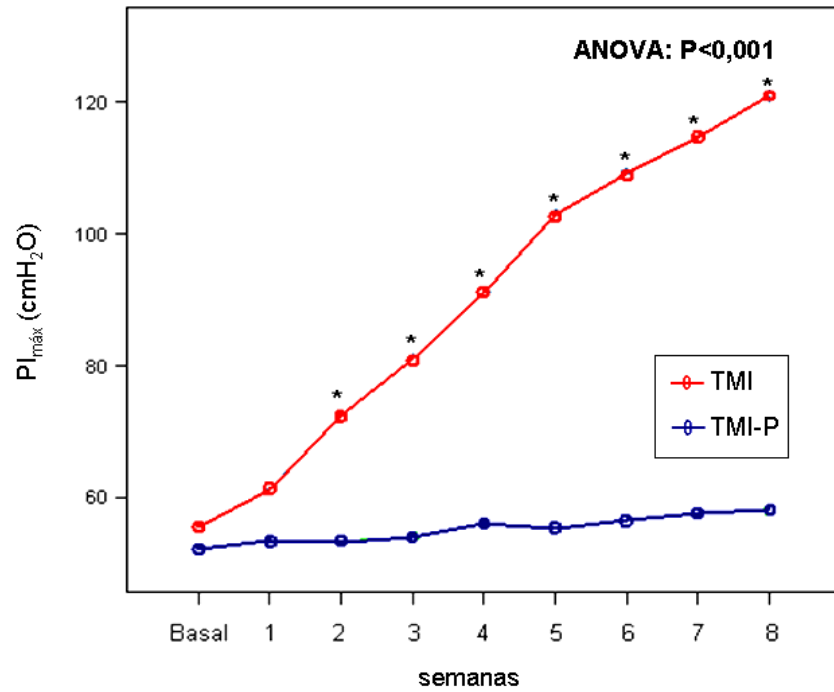


Figure 5: Weekly maximum inspiratory pressure values (mean \pm SD) during the training period. IMT: inspiratory muscle training; P-IMT: placebo-inspiratory muscle training. *Repeated-measures ANOVA: $P < 0.001$ time effect; $P < 0.001$ training effect; $P < 0.001$ interaction.

Table 2: Pulmonary functional capacity

	IMT (n= 12)		P-IMT (n= 13)	
	Before	After	Before	After
FEV ₁ , %predicted	105.12 ± 19.30	107.48 ± 18.44	91.65 ± 13.24	90.60 ± 16.64
FVC, %predicted	103 ± 19.29	106.24 ± 18.17	91.84 ± 9.63	88.45 ± 12.82
MVV, %predicted	79.70 ± 18.56	82.15 ± 13	78.69 ± 16.59	75.69 ± 13.69

Values expressed as mean ± SD. FEV: forced expiratory volume in the first second; FVC: forced vital capacity; MVV: maximum voluntary ventilation.

IMT: inspiratory muscle training; P-IMT: placebo-inspiratory muscle training.

Table 3: Cardiopulmonary Capacity

	IMT		P-IMT	
	Before	After	Before	After
VO ₂ peak, l/min	1.8 ± 0.6	1.8 ± 0.5	1.6 ± 0.5	1.5 ± 0.5
VO ₂ peak, ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹	24.1 ± 6.1	23.9 ± 5.6	21.2 ± 5.9	21.5 ± 5.8
VCO ₂ peak, l/min	2 ± 0.8	1.9 ± 0.6	1.6 ± 0.5	1.6 ± 0.6
VCO ₂ peak, ml/kg/min	27 ± 7.8	25.8 ± 6.1	20.7 ± 7.6	21.5 ± 8.2
R	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.0
VE peak, l/min	61.4 ± 20.3	62.4 ± 19.3	51.8 ± 17.7	54.6 ± 22.5
VE/VO ₂ peak	34.3 ± 6.8	34.8 ± 10.9	31.9 ± 3.1	34 ± 7.8
VE/VCO ₂ peak	32.3 ± 5.0	31.8 ± 8.0	32.4 ± 3.0	36.3 ± 10.3

Values expressed as mean ± SD. VO₂: oxygen uptake, VCO₂: carbon dioxide output, R: respiratory exchange ratio, V_E: minute ventilation, VE/VO₂: ventilatory equivalent for oxygen uptake, VE/VCO₂: ventilatory equivalent for carbon dioxide.

IMT: inspiratory muscle training; P- IMT: placebo-inspiratory muscle training.

Table 4: Time-domain measurement of heart rate variability

	IMT		P-IMT	
	Before	After	Before	After
MeanRR (ms)	776.50 ± 115.6	780.51 ± 105	786.80 ± 125.4	748.06 ± 83.6
SDNN (ms)	106.43 ± 33	109.38 ± 37.2	112.91 ± 30.7	115.45 ± 31.1
RMSSD (ms)	20.32 ± 7.65	22.77 ± 9.08	21.25 ± 4.95	22.77 ± 9.08
pNN50 (%)	3.61 ± 4.7	6.31 ± 7.4	3.45 ± 2.4	5.38 ± 5.2

Values expressed as mean ± SD. MeanRR: mean of all RR intervals; SDNN: standard deviation of all normal RR intervals; RMSSD: root mean square of successive RR interval differences; pNN50: % of successive differences between normal adjacent intervals >50 ms; ms = milliseconds.

IMT: inspiratory muscle training; P-IMT: placebo-inspiratory muscle training.

Table 5: Spectral analysis of heart rate at rest and during passive orthostatism

	IMT		P-IMT	
	Before	After	Before	After
Rest				
LF (nu)	0.57 ± 0.19	0.58 ± 0.2	0.59 ± 0.16	0.56 ± 0.16
HF (nu)	0.31 ± 0.21	0.34 ± 0.19	0.30 ± 0.13	0.33 ± 0.14
LF/HF (ratio)	2.52 ± 1.41	2.4 ± 1.6	2.45 ± 1.52	2.2 ± 1.7
Total power	444.6 ± 333	442.2 ± 250.4	715.5 ± 381.7	810.7 ± 500
Passive orthostatism				
LF (nu)	0.58 ± 0.11	0.59 ± 0.19	0.63 ± 0.18	0.60 ± 0.21
HF (nu)	0.26 ± 0.73	0.30 ± 0.19	0.25 ± 0.14	0.26 ± 0.16
LF/HF (ratio)	2.3 ± 1.0	2.7 ± 1.8	3.6 ± 2.3	3.4 ± 2.7
Total power (ms ² /Hz)	292.1 ± 171.1	322.6 ± 265.7	702.6 ± 540.1	479.7 ± 362.3

Values expressed as mean ± SD. LF: low frequency, HF: high frequency, LF/HF: low frequency/high frequency ratio; nu: normalized units

IMT: inspiratory muscle training; P-IMT: placebo-inspiratory muscle training.

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO: Efeitos do treinamento muscular inspiratório sobre a capacidade funcional pulmonar e a modulação autonômica em pacientes portadores de neuropatia autonômica diabética

Você está sendo convidado a participar de um estudo que tem como objetivo avaliar os efeitos do treinamento muscular inspiratório em pacientes com diabetes mellitus do tipo 2 com diagnóstico de neuropatia autonômica e que apresentem fraqueza dos músculos respiratórios.

Nesta pesquisa será avaliada a influência do exercício muscular respiratório para o pulmão e para o coração. Este estudo poderá dizer se estes exercícios são benéficos para quem tem fraqueza dos músculos da respiração e dificuldade para realizar exercícios.

Todos os participantes do estudo serão submetidos a um programa de exercício respiratório, que consiste em respirar por um aparelho. Esse exercício tem como objetivo melhorar a força dos músculos respiratórios. O estudo será composto por dois grupos, um dos grupos fará o treinamento respiratório com carga, dificultando um pouco a sua inspiração e o outro sem carga. A escolha de qual grupo você fará parte será decidida por um sorteio. O programa de exercício será realizado na sua própria casa, com sessões de 30 minutos de exercícios respiratórios por dia, todos os dias da semana, durante 8 semanas (2 meses). O (A) senhor (a) terá que retornar ao Hospital de Clínicas 1 vez por semana, onde será reavaliada a força da musculatura inspiratória e será ajustada a carga de treinamento de acordo com a sua capacidade.

Para estabelecer o grau de comprometimento do seu sistema nervoso autônomo (que é responsável pelo controle da respiração, da circulação e das batidas do coração) devido ao diabetes, serão realizados os seguintes testes que poderão tomar mais ou menos 3 horas do seu tempo.

- **Teste de Hipotensão Postural:** O (A) senhor (a) ficará deitado (a) por 3 minutos e após, ficará em pé por 1 minuto. Sua pressão arterial será monitorada durante a realização do teste.
- **Teste da Manobra de Valsalva:** Primeiramente o (a) senhor (a) permanecerá em repouso na posição sentada por pelo menos 1 minuto. Após isso, assoprará por 15 segundos através de um bucal. A sua frequência cardíaca será monitorada através de um registro eletrocardiográfico contínuo.
- **Teste da Arritmia Sinusal Respiratória:** O (A) senhor (a) fará algumas respirações profundas durante 1 minuto enquanto será feito um eletrocardiograma.
- **Teste de prensão manual com o “Handgrip”:** O (A) senhor (a) fechará a sua mão com força em um aparelho que vai medir a sua força máxima na mão. Depois, o (a) senhor (a) ficará apertando esse mesmo aparelho durante 5 minutos, com 30% da sua força máxima. Sua pressão arterial será monitorada durante todo o teste.
- **Teste do Ortostatismo:** Primeiramente, o (a) senhor (a) permanecerá deitado (a) por 15 minutos e serão monitoradas a pressão arterial e a frequência cardíaca (batidas do coração). Após isso, a cama será elevada até 70°, o (a) senhor (a) permanecerá de cabeça para cima por 10 minutos. Serão utilizados cintos apropriados que lhe garantirão na maca durante o teste. A sua pressão arterial e a frequência cardíaca serão monitoradas durante todo o teste. Neste dia será

colocado na pele do seu peito, adesivos do aparelho chamado Holter. Este aparelho registra as batidas do seu coração por 24 horas.

Para estabelecer o grau de comprometimento do seu pulmão devido ao diabetes, serão realizados os seguintes testes que tomarão mais ou menos 3 horas do seu tempo.

- **Espirometria: Este teste avalia os volumes de ar que entram e saem do pulmão. Para tanto o (a) senhor (a) será solicitado para inspirar profundamente e depois soltar todo o ar. Após o (a) senhor (a) será solicitado para inspirar lentamente até encher o pulmão de ar.**

- **Força dos Músculos da Inspiração (puxar o ar) e da Expiração (soltar o ar):** Este teste dirá se o (a) senhor (a) apresenta ou não fraqueza dos músculos da inspiração e da expiração. Os músculos da inspiração serão avaliados por uma inspiração máxima feita depois que o (a) senhor (a) esvaziou os pulmões. Os músculos da expiração serão avaliados por uma expiração máxima feita depois que o (a) senhor (a) encheu os pulmões de ar.

- **Resistência dos Músculos da Inspiração:** Será testado por um aparelho que progressivamente resistirá (dificultará) a sua inspiração até que o (a) senhor (a) não consiga mais continuar fazendo o exercício e tenha que parar o teste.

- **Teste Ergoespirométrico (Cardiopulmonar):** Fornece uma avaliação do funcionamento do coração e do pulmão durante o exercício. Para isto, serão instalados eletrodos em seu peito e o (a) senhor (a) iniciará um teste com aumento progressivo da intensidade (velocidade e inclinação) em esteira rolante, sendo registrado o eletrocardiograma (sinal que traduzem as batidas do coração) continuamente. A pressão arterial também será medida a cada 2 minutos. O esforço do exercício será elevado até um limite máximo, compatível com a sua capacidade, estabelecida pela literatura médica (livros-pesquisas), ou até o momento em que o médico cardiologista decidir interromper o Exame.

Existe a possibilidade de ocorrerem certas alterações durante o teste na esteira, como resposta anormal da pressão arterial, desmaios, distúrbios do ritmo do coração e, em raros casos, desenvolvimento de isquemia miocárdica (ausência de fluxo de sangue para o músculo do coração). Esses distúrbios do ritmo e/ou isquemia miocárdica que podem ser provocadas pelo esforço, habitualmente são inconseqüentes, mas, muito raramente, podem ter caráter maligno ou levar ao infarto do miocárdio e parada cardio-respiratória. O médico cardiologista se fará presente durante todo o exame e todo o equipamento instrumental e medicações necessários para o seu socorro imediato estarão sempre disponíveis na sala onde se realizará o exame. Todo esforço será feito para minimizar estes riscos através da avaliação das informações preliminares relacionadas à sua saúde e a sua capacidade física e através das observações realizadas durante o teste. Além disso, será realizado um eletrocardiograma de repouso anteriormente ao teste ergoespirométrico, o qual será analisado pelo cardiologista. Se não houver nenhuma alteração que impeça a realização do teste, será dado início ao teste ergoespirométrico (que é caminhar sobre a esteira, sendo monitorada a frequência cardíaca, pressão arterial e a sua respiração).

Quanto ao uso do aparelho Holter, que vai registrar as batidas do seu coração por 24 horas, o (a) senhor (a) poderá sentir algum desconforto quanto ao uso do adesivo que será diretamente colocado sobre sua pele, para que este aparelho fique bem firme. O (A) senhor (a) poderá sentir coceira, irritabilidade no local ou até mesmo perceber alguma vermelhidão, sendo isso normal para aquelas pessoas que possuem a pele sensível. Após a colocação deste aparelho, o (a) senhor (a) deverá retornar ao Hospital de Clínicas em 24 horas para sua retirada.

Os resultados obtidos a partir do teste de esforço que será realizado na pesquisa podem auxiliar no diagnóstico da doença cardiovascular ou na avaliação de quaisquer tipos de atividade física que você pode realizar com baixo risco, além de predizer sua capacidade física.

É importante que o (a) senhor (a) nos forneça todas as informações que possui sobre o seu estado de saúde ou sensações incomuns que já tenha apresentado com o esforço físico. É importante também, que o (a) senhor (a) traga todos os exames laboratoriais que dispuser.

Todos os participantes do estudo terão acesso, a qualquer tempo, às informações sobre os procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para sanar eventuais dúvidas. Os participantes terão a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo. A identidade dos participantes da pesquisa será preservada e será dada a garantia da confidencialidade dos dados sobre os resultados obtidos nas avaliações que serão informados apenas para os pacientes. Os dados coletados serão utilizados para elaboração de dissertação de mestrado e para trabalhos científicos (pesquisas para publicação).

O Termo de Consentimento será entregue em duas vias, ficando uma via em poder do paciente ou seu representante legal e outra ficará com os pesquisadores.

Caso o (a) senhor (a) tiver novas perguntas sobre este estudo ou acreditar estar sendo prejudicado (a) de alguma forma, poderá entrar em contato a qualquer hora com Ana Paula dos Santos Corrêa (investigadora) pelos Fones: (051) 9132-0218 ou (051) 3330-4608 ou com o pesquisador responsável pela pesquisa, Dr. Ruy Silveira Moraes Filho, através do Fone: (051) 8116-7448.

A sua permissão para participar da pesquisa é voluntária. Você está livre para desistir da pesquisa no momento em que você desejar sem qualquer prejuízo.

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e de ter entendido o que me foi explicado, concordo em participar do presente estudo.

Porto Alegre, _____ de _____ de 200 ____.

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal
pesquisador

assinatura do

ANEXO 2.

Equações de Previsão

Equações para Pressão Inspiratória Máxima^[22]

$$\text{Masculino} = (-0,8 \times \text{idade}_{\text{anos}}) + (0,48 \times \text{peso}_{\text{Kg}}) + \text{Constante}$$

Onde: Constante, 119,7

$$R^2 = 0,470 \text{ e } \text{EPE} = 16,7^1$$

$$\text{Feminino} = (-0,49 \times \text{idade}_{\text{anos}}) + \text{Constante}$$

Onde: Constante: 110,5

$$R^2 = 0,465 \text{ e } \text{EPE} = 9,1$$