

Dissertação de mestrado

EFEITO DO TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO SOBRE O  
CONTROLE GLICÊMICO EM INDIVÍDUOS COM DIABETES TIPO 2:  
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Mariana Brutto de Pinto

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:**  
**CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES**

**EFEITO DO TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO**  
**SOBRE O CONTROLE GLICÊMICO EM INDIVÍDUOS COM**  
**DIABETES TIPO 2: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Autora: Mariana Brutto de Pinto

Orientadora: Beatriz D'Agord Schaan

*Dissertação submetida como requisito para  
obtenção do grau de Mestre ao Curso de Pós-  
Graduação em Ciências da Saúde, Área de  
Concentração: Cardiologia e Ciências  
Cardiovasculares, da Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul.*

Porto Alegre

2019

Pinto, Mariana Brutto de

Efeito do treinamento muscular inspiratório sobre o controle glicêmico em indivíduos com diabetes tipo 2: Ensaio Clínico Randomizado / Mariana Brutto de Pinto. -- 2019.

69 f.

Orientadora: Beatriz D'Agord Schaan.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Diabetes Mellitus. 2. Exercícios Respiratórios. 3. Glicose. 4. Hemoglobina Glicada. I. Schaan, Beatriz D'Agord, orient. II. Título.

## Agradecimentos

Os meus agradecimentos serão direcionados às pessoas que mais diretamente fizeram parte desse trabalho. Farei isso, não pela ordem de importância, pois todas foram fundamentais, mas sim pela ordem cronológica dos acontecimentos.

À Paula Figueiredo, que, carinhosamente, apresentou-me o Laboratório de Fisiopatologia do Exercício – LAFIEX e ao professor Daniel Umpierre, que me oportunizou frequentar o laboratório;

À Andressa Schein, que auxiliou enormemente na construção do meu projeto e, além disso, na realização das coletas, sempre com dedicação exemplar;

À minha professora e orientadora Beatriz Schaan, cujo exemplo de profissionalismo me ensina e me faz ter orgulho de ser sua aluna. Meus agradecimentos pela acolhida e por ter me acompanhado no mestrado, tendo acreditado na minha capacidade de realizar esse grandioso projeto;

Às alunas de iniciação científica, Raíssa Monteiro e Juliana Portes, que incansavelmente me auxiliaram durante todo o projeto;

À Patrícia Bock, que durante todo o mestrado me motivou e, especialmente na reta final, instruiu-me com seu farto conhecimento;

Ao professor Marcelo Maestri, que, com sua gentileza e atenção, avaliou os exames de fundo de olho;

Aos colegas do LAFIEX, com quem compartilhei aprendizados acreditando no progresso da ciência;

Ao professor Luis Canani e à pós-doutoranda Denise Alves, cuja cooperação tornou viável a realização de todas as retinografias.

Àqueles que independem de ordem cronológica, meus familiares;

Ao meu pai, Paulo Augusto, e à minha mãe, Ivelise, pela educação que me proporcionaram e pela preocupação amorosa;

Às minhas tias, Denise, Janice e Mara; ao meu irmão João Paulo; à minha irmã Juliana; à minha cunhada Luciane e à minha afilhada Isabela. Todos, juntamente com meus pais, formam um círculo amoroso que é a minha fortaleza;

À família da qual, através de meu marido, também faço parte, especialmente minha Sogra, Juraci, minha cunhada Bruna e meu cunhado Samuel, pela receptividade e carinho de sempre;

Ao meu marido Diogo, que, amorosamente, esteve ao meu lado em cada dia e cada noite desse período, com muita paciência e incentivo e que me proporciona muita segurança.

## LISTA DE ABREVIATURAS

AVC: Acidente vascular cerebral

CGMS: Sistema de monitoração contínua da glicose

CVF: Capacidade Vital forçada

DM: Diabetes Mellitus

DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica

FEF: Fluxo expiratório forçado

GLUT 4: Transporte de glicose tipo 4

HbA1c: Hemoglobina Glicada

HOMA-B: homeostatic model assessment- insulin resistance

HOMA- IR: homeostatic model assessment- beta

PFE: Pico de fluxo expiratório

PImax: Pressão inspiratória máxima

SBMG: Automonitoração da glicemia capilar

SM: Síndrome metabólica

TMI: Treinamento muscular inspiratório

VEF1: Volume expiratório forçado no primeiro segundo

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar o efeito do treinamento muscular inspiratório (TMI) durante 8 e 12 semanas sobre: o controle glicêmico e a força muscular respiratória. Além disso, avaliar o efeito do TMI após 12 semanas na resistência muscular inspiratória e sobre a função pulmonar em indivíduos com Diabetes Mellitus (DM) tipo 2. **Métodos:** Trinta indivíduos com DM tipo 2 foram randomizados para realizar o treinamento muscular inspiratório com carga de 2% ou 30% da pressão inspiratória máxima (PI<sub>max</sub>). **Resultados:** Não houve diferença entre os grupos nos seguintes desfechos: glicose sanguínea de jejum, hemoglobina glicada, força muscular respiratória e função pulmonar. O TMI com 30% da PI<sub>max</sub> melhorou a resistência muscular inspiratória em comparação ao grupo controle. **Conclusão:** O TMI, após 12 semanas com carga de 30% da PI<sub>max</sub> não foi capaz de melhorar o controle glicêmico, a força muscular respiratória e a função pulmonar em indivíduos com DM tipo 2. Entretanto, houve melhora na resistência muscular inspiratória.

**Objective:** To evaluate the effect of inspiratory muscle training (IMT) during 8 and 12 weeks on: glycemic control and respiratory muscle strength. In addition, we evaluated the effect of IMT after 12 weeks on inspiratory muscle resistance and lung function in subjects with type 2 Diabetes Mellitus (DM). **Methods:** Thirty individuals with type 2 DM were randomly assigned to perform inspiratory muscle training with a load of 2% or 30 % of maximal inspiratory pressure (MIP). **Results:** There were no differences between groups in the following outcomes: fasting blood glucose, glycated hemoglobin, respiratory muscle strength and lung function. IMT with 30% of MIP improved inspiratory muscle resistance compared to the control group. **Conclusion:** IMT after 12 weeks at 30% of MIP load was not able to improve glycemic control, respiratory muscle strength and lung function in subjects with DM type 2. . However the inspiratory muscle resistance was improved.

**Key Words:** Breathing exercises, glycated Hemoglobin A, glucose, respiratory function tests

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	1
2 REVISÃO DA LITERATURA .....	3
<b>2.1 Diabetes Mellitus .....</b>	<b>3</b>
2.1.1 <i>Controle Glicêmico</i> .....	3
2.1.2 <i>Complicações crônicas do DM</i> .....	4
<b>2.2 Exercício Físico .....</b>	<b>6</b>
<b>2.3 Exercício Muscular Respiratório .....</b>	<b>9</b>
2.3.1 <i>Diafragma</i> .....	10
2.3.2 <i>Exercício Muscular Inspiratório</i> .....	11
3 JUSTIFICATIVA .....	15
4 OBJETIVOS .....	15
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	16
ARTIGO .....	28
CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	52
ANEXO 1 .....	53
APÊNDICE 1 .....	58
APÊNDICE 2 .....	62
APÊNDICE 3 .....	66

## 1. INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença metabólica crônica caracterizada por hiperglicemia. A forma mais prevalente, DM do tipo 2, pode decorrer tanto por alterações nos mecanismos de produção de insulina quanto por problemas na ação desse hormônio ou mesmo por ambos os fatores<sup>1</sup>. Sob uma perspectiva global, a prevalência de DM vem aumentando; o Brasil, por sua vez, é o quarto colocado no ranking mundial de pessoas com a doença<sup>2</sup>.

O DM pode causar complicações agudas e crônicas, sendo que a hiperglicemia é a principal causadora de tais complicações<sup>3</sup>. O início e a progressão das complicações podem ser evitados na medida em que seja mantido um bom controle glicêmico, representado por concentrações de hemoglobina glicada (HbA1c) menores do que 7%<sup>4</sup>. Estudos demonstram que o adequado controle glicêmico, representado pela redução da HbA1c, pode diminuir os riscos de complicações microvasculares<sup>5</sup> e macrovasculares<sup>6 7</sup>. Além disso, pode prevenir eventuais alterações pulmonares, descritas em indivíduos com DM, tais como: diminuição da capacidade vital forçada (CVF), do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), do pico fluxo expiratório (PFE)<sup>8; 9</sup> e também redução da difusão do monóxido de carbono<sup>8</sup>.

O eficaz controle glicêmico envolve mudanças de estilo de vida (dieta e exercício físico) e tratamento farmacológico (antidiabéticos orais e/ou insulina)<sup>10 11</sup>. Especificamente quanto ao estilo de vida, o exercício estruturado (aeróbico, força e combinado) e o aumento de atividade física são amplamente recomendados a tais indivíduos, porque podem melhorar a sensibilidade à insulina<sup>12</sup> e o controle glicêmico<sup>13</sup>.

Apesar do exercício ser altamente recomendado e de demonstrar benefícios, alguns indivíduos com DM tipo 2 podem ter dificuldades de aderir a programas de

exercício estruturado<sup>14</sup> em razão de sua capacidade funcional reduzida<sup>15</sup>. Tal característica pode estar associada ao aumento dos níveis de HbA1c<sup>16</sup>, à duração do DM<sup>17</sup> e às complicações crônicas da doença<sup>18 19</sup>. Por conta disso, os indivíduos com DM tipo 2 muitas vezes adotam estilo de vida sedentário, e um longo tempo gasto com comportamentos inativos pode estar associado de forma positiva com mortalidade por todas as causas<sup>20</sup>.

Diante desse quadro, outras formas de exercícios, além do estruturado, poderiam ser implementadas para pessoas que têm baixa capacidade funcional ou não possam/não desejam realizar exercícios físicos convencionais. Uma estratégia que se apresenta é o treinamento muscular inspiratório (TMI). Trata-se de uma modalidade de exercício que tem sido utilizada em diversas situações clínicas e demonstrado benefícios<sup>21: 22</sup>, como melhora na força e na resistência muscular inspiratória.

Outrossim, a realização de uma sessão aguda de exercício muscular inspiratório de alta intensidade, foi capaz de reduzir a glicemia em 24%, de forma semelhante a uma sessão de exercício aeróbico, que promove uma redução de 25% na glicemia. Demonstrou-se, com isso, que o exercício muscular inspiratório tem potencial para a melhora do controle glicêmico<sup>23</sup>.

Nesse sentido, a nossa hipótese é de que o treinamento da musculatura inspiratória durante oito e doze semanas é capaz de melhorar o controle glicêmico. Além disso, hipotetizamos que esse treinamento após doze semanas poderia aumentar os volumes e as capacidades pulmonares, além de aumentar a força e a resistência da musculatura ventilatória.

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 Diabetes Mellitus**

Recentes dados epidemiológicos demonstram que em 2017 foram estimados 451 milhões de casos de DM no mundo, sendo que a previsão para 2045 é de aumento desses números, podendo alcançar 693 milhões<sup>2</sup>. Especificamente no Brasil, os dados indicam a existência de 12,5 milhões de pessoas com a doença, sendo que a previsão para 2045 é de aumentar para 20,3 milhões<sup>24</sup>.

O número de adultos afetados pela doença tem aumentado juntamente com o crescimento e envelhecimento da população<sup>25</sup>. Com isso, a taxa de mortalidade também aumenta. A mortalidade no DM pode estar associada à progressão e às complicações da doença<sup>2</sup>. Um estudo que, durante 20 anos, acompanhou 13.000 indivíduos, demonstrou que o DM tipo 2 está associado ao aumento do risco de acidente vascular cerebral (AVC), de infarto do miocárdio e morte<sup>26</sup>.

Alguns fatores podem estar envolvidos nas complicações do DM, como dislipidemia<sup>27; 28</sup>, obesidade<sup>29</sup>, aumento da pressão arterial<sup>30</sup> e fumo<sup>31</sup>. O insuficiente controle glicêmico também é um desses fatores e sobre ele discorreremos com maior especificidade a seguir.

#### *2.1.1 Controle Glicêmico*

A avaliação do controle glicêmico pode ser feita sob mais de uma forma. Essencialmente, ele pode ser avaliado pelo teste de HbA1c. Outra possibilidade é o automonitoramento da glicose sanguínea (SMBG - *Self-monitoring of blood glucose*), por meio do qual os próprios pacientes identificam a glicemia capilar em vários momentos do dia. Uma terceira via, por fim, é a monitorização contínua da glicose (CGMS -

*Continuous glucose monitoring system*), realizada através da implantação de um sensor no tecido subcutâneo<sup>4</sup>.

A HbA1c é um marcador importante no controle glicêmico, sua mensuração reflete a média da glicose plasmática dos últimos três meses<sup>4</sup> e se associa ao desenvolvimento de complicações do diabetes<sup>32</sup>. Estudos que acompanharam grandes amostras de indivíduos com DM, por um longo período de tempo, demonstraram que quanto melhor o controle glicêmico, por meio do alcance de menores níveis de HbA1c, menores são os riscos de complicações<sup>3; 32</sup>. A dosagem de HbA1c é realizada no sangue periférico, e sua concentração é expressa em porcentagem ou em mmol/mol. Este exame deve ser realizado rotineiramente em todos os pacientes com DM como parte do cuidado contínuo<sup>4</sup>. Ressalte-se, contudo, que o tratamento para o controle glicêmico precisa ser individualizado, especialmente naqueles indivíduos mais propensos à hipoglicemia, cujos efeitos severos podem aumentar o risco de eventos cardiovasculares e mortalidade<sup>33</sup>.

A *American Diabetes Association* (ADA) recomenda valores de HbA1c menores que 7% (53mmol/mol) para indivíduos adultos diabéticos (não gestantes); porém, para indivíduos com hipoglicemia grave, são aceitos valores abaixo de 8% (64 mmol/mol). Quanto à glicose capilar, o objetivo é atingir e manter o alvo de 80 a 130mg/dL para glicemia pré- prandial e <180 mg/dL para a glicemia pós-prandial<sup>4</sup>.

Ao não ser controlada de maneira eficaz, a hiperglicemia sustentada pode implicar em complicações microvasculares e macrovasculares<sup>3; 32</sup>.

### *2.1.2 Complicações crônicas do DM*

O controle inadequado da glicemia pode causar danos em diversos órgãos e tecidos, tais como vasos sanguíneos, nervos, rins, olhos e coração. A importância do controle da HbA1c para prevenir as complicações do diabetes foi confirmada por dois

grandes estudos, o *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)*<sup>32</sup> e o *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)*<sup>3</sup>.

O controle intensivo da glicemia reduz os riscos de nefropatia<sup>5</sup>, retinopatia<sup>5</sup>, infarto do miocárdio<sup>6</sup> e eventos coronarianos<sup>34</sup>. Por sua vez, Wang et al<sup>35</sup>, através de uma meta-análise, também observou associação de melhor controle glicêmico com redução no risco de infarto agudo do miocárdio. Esse benefício somente foi obtido quando alcançado um nível de HbA1c abaixo de 7%.

Alterações respiratórias também podem estar relacionadas ao DM, como a diminuição do recolhimento elástico pulmonar<sup>36</sup> e da difusão do monóxido de carbono<sup>37</sup><sup>38</sup><sup>39</sup>; limitação nas capacidades e volumes pulmonares<sup>40</sup><sup>41</sup><sup>42</sup><sup>43</sup>, e, ainda, a redução da força muscular respiratória<sup>44</sup><sup>45</sup>. Os fatores que podem contribuir para tais alterações são o tempo de diabetes<sup>40</sup><sup>46</sup>; a neuropatia autonômica<sup>44</sup> e a hiperglicemia sustentada<sup>47</sup><sup>48</sup>. A redução da função pulmonar é observada tanto no DM tipo 1 quanto no DM tipo 2<sup>49</sup>.

É importante salientar que há maior risco de mortalidade de indivíduos com DM que, concomitantemente à doença de base, apresentam doenças pulmonares crônicas, como doença pulmonar obstrutiva crônica, pneumonia intersticial, fibrose pulmonar e pneumoconioses<sup>50</sup>.

Mecanismos que podem causar o dano pulmonar no DM ainda não estão totalmente esclarecidos. Entretanto, nos estudos de Tai et al<sup>8</sup> e Röhling et al<sup>42</sup>, houve associação do aumento da HbA1c à diminuição da função pulmonar. Diante disso, supõe-se que o eficaz controle glicêmico possa ter um papel importante na prevenção do dano pulmonar.

Ainda no que tange ao controle glicêmico e sua relação com dano pulmonar, um estudo comparou dois tratamentos com medicamentos: o combinado (metformina +

alogliptina) e a monoterapia (metformina). Evidenciou-se redução na HbA1c e melhora nas funções pulmonares (CVF, VEF1, entre outros) do grupo que realizou terapia combinada durante vinte e seis semanas. Enquanto isso, a monoterapia não demonstrou redução da HbA1c, tampouco melhora nas funções pulmonares, o que reforça a necessidade de controle glicêmico<sup>9</sup>.

Conforme introduzido, para o adequado controle glicêmico, além do tratamento medicamentoso, é necessária a mudança de estilo de vida. A atividade física tem um papel importante nisso. Verificou-se, através de uma revisão sistemática com meta-análise, a eficácia das intervenções de mudança de estilo de vida em indivíduos com DM tipo 2, demonstrando que atividade física reduziu a HbA1c<sup>51</sup>.

## **2.2 Exercício Físico**

O exercício físico pode proporcionar diversos benefícios no tratamento do DM tipo 2, tais como melhora no controle glicêmico<sup>52; 53</sup>, aumento na força muscular esquelética<sup>54</sup> redução da gordura abdominal<sup>55</sup>, diminuição dos níveis de pressão arterial<sup>56</sup> e, ainda, melhora da função do sistema nervoso autônomo<sup>57</sup>.

São de extrema relevância, no DM, o controle da pressão arterial e da glicemia, uma vez que foram relacionados à redução das complicações crônicas e desfechos cardiovasculares em longo prazo<sup>35; 58</sup>. O exercício físico de força e aeróbico, individualmente considerados ou a combinação de ambos, estão associados com a redução da pressão arterial sistólica (- 4,22mmHg) e pressão arterial diastólica (- 2.07mmHg)<sup>59</sup>. Quanto ao controle glicêmico, o exercício estruturado também foi capaz de reduzir os níveis de HbA1c (-0,67%)<sup>13</sup> em DM tipo 2. Na mesma população, outros estudos de revisão sistemática com meta-análise também demonstraram redução da HbA1c em indivíduos submetidos ao exercício físico<sup>60; 61</sup>.

Também há evidências dos benefícios do exercício sobre a redução da resistência à insulina<sup>62</sup>. Tal benefício em indivíduos com DM tipo 2 pode persistir por até 72h após a atividade física, demonstrando que o exercício regular pode fornecer adaptações fisiológicas que melhoram a sensibilidade à insulina<sup>12</sup>. Acerca da manutenção do controle glicêmico, foi verificado em estudo de MacLeod et al<sup>63</sup> que houve, através do exercício (aeróbico e de força), redução no tempo diário de exposição à hiperglicemia.

O treinamento físico regular resulta em aumento da concentração plasmática de insulina e da capacidade de transporte de glicose estimulada pela contração muscular. O exercício físico é um potente estimulador para o aumento na translocação de GLUT 4 e, conseqüentemente, do transporte de glicose para o músculo esquelético. Esse efeito pode contribuir para a melhora na compartimentalização da glicose e no armazenamento de glicogênio no músculo<sup>64</sup>. O’Gorman et al<sup>65</sup>, em seu estudo, propôs exercício aeróbico, durante 7 dias, em indivíduos obesos com DM2 e controles. Após a intervenção, evidenciou-se um aumento na expressão de proteína GLUT4 no grupo DM tipo 2 em comparação aos controles.

Importa ressaltar que fatores relacionados ao exercício, tais como duração e frequência, a intensidade (baixa, moderada ou alta) e o tipo (aeróbico, de força ou combinado) também podem influenciar no controle glicêmico em pacientes diabéticos.

Quanto ao tempo de exercício, indivíduos que se exercitaram por mais de 150 minutos/semana ou o equivalente a isso tiveram uma significativa redução na HbA1c (-0,89%)<sup>13</sup>. Uma revisão sistemática com meta-análise mais recente<sup>66</sup> concluiu que a cada 100 min/semana de exercício pode-se reduzir a glicose sanguínea de jejum (média -2,75 mg/dl) e a HbA1c (-0,14%). Em complemento, estudos com atividade física e DM tipo 2 demonstraram que a redução da HbA1c pode acontecer a partir de doze semanas de treinamento<sup>66; 67; 68</sup>.

Boniol et al<sup>66</sup>, em um desses estudos, afirma que a redução do controle glicêmico é independente do tipo ou mesmo da intensidade da atividade física, validando apenas a duração do exercício como fator importante nesse desfecho. Umpierre et al<sup>69</sup> também refere que a frequência pode ser mais crucial na melhora da HbA1c do que a intensidade.

No que diz respeito aos efeitos da intensidade do exercício, ao compará-los com outros componentes (duração e frequência, por exemplo), Lee et al<sup>60</sup>, diferentemente dos estudos logo acima, pressupôs que a melhora nos níveis de HbA1c pode ser devida principalmente à intensidade. Especificamente quanto à intensidade moderada, um ensaio clínico de oito semanas demonstrou melhora no controle glicêmico em indivíduos com DM tipo 2 e neuropatia periférica<sup>70</sup>.

Outros estudos compararam diferentes intensidades sobre a glicemia. Uma única sessão de exercício aeróbico de baixa intensidade (35% Wmax) reduziu a prevalência de hiperglicemia em 50% durante as 24 horas após o exercício. Já o exercício de alta intensidade (70% Wmax) apresentou redução menor<sup>71</sup>. Em contraponto, Mavros et al<sup>72</sup> observou, em um ensaio clínico randomizado com treinamento de força, que apenas o exercício de alta intensidade melhorou o controle glicêmico.

Acerca do tipo de exercício, existem algumas evidências mostrando os efeitos do exercício aeróbico sobre o controle glicêmico. As revisões sistemáticas de Umpierre et al<sup>13</sup> e outra de Jang et al<sup>53</sup>, apontaram reduções similares na HbA1c, respectivamente de 0,73% e de 0,77%.

O exercício de força, embora também tenha apresentado reduções na HbA1c, demonstrou menores efeitos em comparação ao treinamento aeróbico. Umpierre et al<sup>13</sup>, por exemplo, encontrou uma redução de 0,57%. Outra revisão sistemática com meta-análise (de estudos em idosos) encontrou uma redução similar de 0,50%<sup>60</sup>. Em

contrapartida, Irvine et al<sup>73</sup> e Yang et al<sup>74</sup> relatam que o efeito do treinamento de força no controle glicêmico pode ser similar ao treinamento aeróbico.

Além da melhora na HbA1c, Russell et al<sup>75</sup> demonstrou melhora da glicose sanguínea em jejum e da tolerância à glicose com exercício de força por seis semanas. Cauza et al<sup>76</sup>, por sua vez, utilizando CGMS, observou manutenção do controle glicêmico após quatro meses de treinamento de força.

No exercício combinado (aeróbico + força) também se evidenciou melhora no controle glicêmico, com reduções de 0,67%<sup>53</sup> e 0,51%<sup>13</sup> nos níveis de HbA1c. Comparado ao exercício aeróbico ou ao exercício de força, o exercício combinado também apresentou superioridade quanto aos níveis de HbA1c com um treinamento de doze semanas<sup>77</sup>.

Apesar das divergências demonstradas sobre os fatores (duração e frequência, intensidade e tipo), percebe-se que há melhora do controle glicêmico com o exercício físico. Assim, o exercício pode ser essencial no controle glicêmico. Ocorre que alguns indivíduos com DM podem ter dificuldades de realizá-lo em razão de complicações da doença: sobrepeso, neuropatia periférica, amputações, problemas visuais, doenças cardiovasculares.

O exercício muscular respiratório, que exige menos mobilidade física, apresenta-se como uma opção para esses indivíduos.

### **2.3 Exercício Muscular Respiratório**

A fim de obter melhor compreensão sobre este exercício, cumpre-nos analisar primeiramente o diafragma, músculo essencial da respiração.

### 2.3.1 Diafragma

O diafragma é o principal músculo da respiração; tem formato de cúpula com um grande tendão fibroso central. Em torno dele, estão dispostos músculos de vários grupos de fibras. Essas fibras musculares do diafragma são inervadas pelo nervo frênico e agrupadas em três partes: (i) a vertebral, (ii) a costal e (iii) a esternal<sup>78</sup>.

Durante a inspiração, o diafragma se contrai juntamente com os músculos acessórios da respiração (intercostal externo, esternocleidomastoide e escalenos). Essa contração muscular expande a cavidade torácica, diminuindo a pressão intratorácica e aumentando o volume pulmonar. Quando o diafragma relaxa, o recuo elástico dos pulmões predomina causando a exalação<sup>79</sup>.

O diafragma é um músculo com grande resistência à fadiga, dada a característica de ter alta porcentagem de fibras musculares lentas (tipo I). Estudos histoquímicos revelam que o diafragma é composto por aproximadamente: 55% de fibras musculares do tipo I (as quais têm alta capacidade oxidativa e baixa glicolítica); 20% de fibras do tipo IIA (são de contração rápida com alta capacidade glicolítica e oxidativa) e 25% de fibras IIB (mais suscetíveis à fadiga)<sup>80</sup>.

Estudos demonstraram, a partir de avaliação por ultrassom, correlação positiva entre espessura do diafragma e volume pulmonar em indivíduos saudáveis<sup>81; 82; 83</sup>. Na medida em que se verificou o aumento da espessura, constatou-se aumento dos volumes pulmonares<sup>81; 82; 83</sup>.

A disfunção do diafragma pode gerar perda parcial de força muscular ou paralisia total. Uma causa de disfunção do diafragma é o DM, especialmente quando houver acometimento do nervo frênico<sup>84; 85; 86</sup>. Nesse caso, Yesil et al<sup>87</sup> encontrou menor amplitude de condução nervosa em indivíduos com DM e pré-diabetes em comparação a controles saudáveis. Além disso, um estudo demonstrou menor estimulação do nervo

frênico em diabéticos com polineuropatia se comparados a indivíduos sem polineuropatia e controles saudáveis<sup>88</sup>. Já em modelo animal, relacionou-se neuropatia à atrofia axonal e à perda de fibra de mielina do nervo frênico<sup>89</sup>.

Uma vez que o exercício físico aumenta o conteúdo e translocação do GLUT 4, o que ocorre por mecanismos que incluem a contração muscular<sup>65</sup>, da mesma forma, o treinamento do diafragma pode influenciar o transporte da glicose. Em modelo animal, o grupo submetido a treinamento muscular inspiratório por 3 semanas apresentou aumento dos níveis de GLUT4 no músculo do diafragma. Esse aumento foi duas vezes maior se comparado ao grupo controle, que não recebeu intervenção<sup>90</sup>. Além disso em indivíduos com resistência à insulina, o treinamento da musculatura do diafragma, com carga moderada, reduziu a glicemia e a resistência a insulina, resultados que sugerem que pode ter ocorrido aumento da translocação de GLUT4<sup>91</sup>. Ao longo do treinamento muscular, esse efeito proporcionado pela translocação de GLUT 4 pode se manter<sup>90; 92</sup>.

Com isso, resta verificar a associação entre esse tipo de treinamento e sobre o controle glicêmico no DM.

### *2.3.2 Exercício Muscular Inspiratório*

O exercício muscular inspiratório pode ser utilizado regularmente, de forma que o treinamento em longo prazo pode ser utilizado de forma terapêutica em algumas situações clínicas. Exemplos disso são a utilização em indivíduos com doença obstrutiva crônica (DPOC)<sup>21; 93</sup>, insuficiência cardíaca<sup>22 94</sup> ou hipertensão arterial<sup>95</sup>; em indivíduos com lesão medular<sup>96</sup> e, também, em indivíduos com resistência à insulina<sup>91</sup>.

Os benefícios demonstrados pelo treinamento muscular inspiratório incluem melhora da capacidade cardiopulmonar em pacientes com insuficiência cardíaca<sup>22</sup>, do controle autonômico em hipertensos<sup>95</sup> e em indivíduos que possuem maior risco em desenvolver doenças cardiovasculares<sup>97</sup> e da sensibilidade insulínica naqueles com

resistência à insulina<sup>91</sup>. Da mesma forma, o exercício da musculatura inspiratória reduziu a sensação de dispneia em pacientes com DPOC<sup>93</sup> e em indivíduos que sofreram acidente vascular cerebral (AVC)<sup>98</sup>. Em relação a esses mesmos pacientes<sup>98</sup> e, ainda, em relação aos indivíduos com insuficiência cardíaca<sup>22</sup>, aos hipertensos<sup>95</sup> e aos indivíduos com lesão medular<sup>96</sup> foram observadas melhorias na resistência dos músculos inspiratórios e na força muscular inspiratória.

Nos indivíduos com DM tipo 2, o treinamento muscular inspiratório também foi eficaz na melhora da força e da resistência muscular respiratória. Naqueles que, além de DM tipo 2, possuem neuropatia autonômica e fraqueza muscular inspiratória, o TMI de oito semanas com carga de 30% da pressão inspiratória máxima (P<sub>Imax</sub>) aumentou a resistência e a força muscular inspiratória<sup>99</sup>.

É importante ressaltar que indivíduos com DM tipo 2 e neuropatia autonômica podem apresentar diminuição na força muscular inspiratória<sup>44</sup>. Kaminski et al<sup>44</sup> avaliou essa força e a função pulmonar em 24 indivíduos diabéticos com e sem diagnóstico de neuropatia autonômica, tendo observado menor força muscular em indivíduos com neuropatia autonômica. Quanto à função pulmonar não foi observada diferença entre os grupos.

Salienta-se que, mesmo nos indivíduos diabéticos que não tinham fraqueza muscular respiratória, o TMI foi eficaz na melhora da força respiratória e do controle autonômico. O protocolo utilizado nesse estudo foi de oito semanas de duração e carga de 30% da P<sub>Imáx</sub>.<sup>100</sup>

Acerca da função pulmonar, nenhum dos estudos acima referidos que utilizaram TMI em diabéticos constatou melhora na CVF e VEF1<sup>99; 100</sup>. Em outras populações, porém, o TMI foi capaz de melhorar a função pulmonar. Por exemplo, no estudo em indivíduos com fibrilação atrial, o exercício muscular inspiratório por 12 semanas com

carga de 30% da P<sub>Imáx</sub>, aumentou a CVF, o VEF1, e PFE<sup>101</sup>. Também já foi avaliado o efeito do TMI, durante sete dias, na função pulmonar em indivíduos com síndrome metabólica (SM). Observou-se, nesse caso, além da melhora na força muscular inspiratória e expiratória, o incremento da função pulmonar (CVF e VEF1)<sup>102</sup>.

Verificou-se até aqui que o TMI pode auxiliar na força e na resistência muscular dos pacientes diabéticos. Apesar da evidência desse benefício, desfechos metabólicos como o controle glicêmico a partir do TMI ainda são contraditórios na literatura (tabela 1). Dos Santos et al demonstrou que o TMI por 12 semanas com carga de 40% da P<sub>Imax</sub> em indivíduos com resistência à insulina, reduziu glicose de jejum, insulinemia e HOMA-IR<sup>91</sup>. Em outro estudo com idêntico protocolo, de 2015, avaliou-se durante oito semanas uma amostra de 38 idosos com hiperglicemia, demonstrando, ao final, redução na glicose de jejum e HOMA-B no grupo intervenção<sup>103</sup>. O mesmo resultado, porém, não foi encontrado no estudo que avaliou o efeito do TMI durante oito semanas em mulheres com DM tipo 2<sup>104</sup>. Nesse último caso, não houve diferença nas concentrações de glicose de jejum e HOMA-IR. Entretanto, o tempo diário de treinamento foi aumentado gradativamente durante as semanas, atingindo 30 minutos somente nas três últimas semanas, o que pode explicar os resultados incongruentes.

Quanto ao exercício muscular inspiratório realizado por um período menor, também há controvérsias. Feriani et al<sup>102</sup>, em 2017, observaram, em amostra de 16 indivíduos com SM e 12 sem SM, que um treinamento por sete dias (3 x 15min/dia) com carga de 30% da P<sub>Imax</sub> não levou à diminuição na glicose de jejum no grupo que realizou a intervenção. Já em um estudo agudo com seis indivíduos com DM tipo 2, o exercício muscular inspiratório com carga de alta resistência (60% P<sub>Imax</sub>) demonstrou uma redução de 40% nos níveis de glicose (mensurada através da monitorização contínua da glicose, CGMS)<sup>105</sup>. Esse mesmo estudo demonstrou redução na glicemia: em 24% com o

exercício muscular inspiratório, em 25% após o exercício aeróbico e em 11% com o exercício combinado<sup>23</sup>. A glicemia foi avaliada através do CGMS, 30 minutos antes do exercício muscular inspiratório, durante ele e novamente 30 minutos após o seu término. Ambos os estudos, realizados com amostra pequena, foram feitos com intervenções diferentes. Feriani et al<sup>102</sup> realizou o exercício por sete dias com carga moderada e Corrêa et al<sup>23</sup> realizou uma única sessão com carga alta, o que pode ser a explicação para os resultados díspares.

Há necessidade, diante disso, de estudos com melhor delineamento para responder à questão clínica exposta. No caso, um ensaio clínico randomizado por meio do qual seja possível avaliar o efeito da intervenção treinamento muscular inspiratório vs. intervenção placebo, em período de tempo de doze semanas, e seus efeitos sobre o controle glicêmico.

## Justificativa

O efeito do treinamento muscular inspiratório (TMI) sobre o controle glicêmico em longo prazo em pacientes com DM tipo 2 ainda não está claro. Há na literatura estudos que avaliaram o efeito desse treinamento sobre os níveis de glicose em pacientes com diabetes e em outras populações. Esses estudos apresentam resultados diferentes talvez por utilizarem diferentes protocolos, quanto à duração, intensidade e frequência do exercício. Identificamos a necessidade de ensaio clínico randomizado que avaliasse o efeito do TMI sobre o controle glicêmico em longo prazo em indivíduos com DM tipo 2.

## Objetivos:

Avaliar o efeito do TMI, por 8 e 12 semanas, sobre os níveis de glicose sanguínea de jejum, de HbA1c e da força muscular respiratória. Além disso, avaliar o efeito do TMI sobre a resistência muscular inspiratória, e na função pulmonar.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- <sup>1</sup> HALBAN, P. A. et al.  $\beta$ -cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *Diabetes Care*, v. 37, n. 6, p. 1751-8, Jun 2014. ISSN 1935-5548. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24812433> >.
- <sup>2</sup> CHO, N. H. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*, v. 138, p. 271-281, Apr 2018. ISSN 1872-8227. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29496507> >.
- <sup>3</sup> Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, v. 352, n. 9131, p. 837-53, Sep 1998. ISSN 0140-6736. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9742976> >.
- <sup>4</sup> ASSOCIATION, A. D. 6. Glycemic Targets:. *Diabetes Care*, v. 42, n. Suppl 1, p. S61-S70, Jan 2019. ISSN 1935-5548. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30559232> >.
- <sup>5</sup> ZOUNGAS, S. et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*, v. 5, n. 6, p. 431-437, 06 2017. ISSN 2213-8595. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28365411> >.
- <sup>6</sup> FOLSE, H. J. et al. Delays in treatment intensification with oral antidiabetic drugs and risk of microvascular and macrovascular events in patients with poor glycaemic control: An individual patient simulation study. *Diabetes Obes Metab*, v. 19, n. 7, p. 1006-1013, 07 2017. ISSN 1463-1326. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28211604> >.
- <sup>7</sup> MITSIOS, J. P. et al. Relationship Between Glycated Hemoglobin and Stroke Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*, v. 7, n. 11, May 2018. ISSN 2047-9980. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29773578> >.
- <sup>8</sup> TAI, H. et al. Pulmonary Function and Retrobulbar Hemodynamics in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. *Respir Care*, v. 62, n. 5, p. 602-614, May 2017. ISSN 1943-3654. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28246307> >.
- <sup>9</sup> The effect of alogliptin on pulmonary function in obese patients with type 2 diabetes inadequately controlled by metformin monotherapy. *Medicine (Baltimore)*, v. 95, n. 33, p. e4541, Aug 2016. ISSN 1536-5964. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27537577> >.

- 10 COPPOLA, A. et al. The role of patient education in the prevention and management of type 2 diabetes: an overview. *Endocrine*, v. 53, n. 1, p. 18-27, Jul 2016. ISSN 1559-0100. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26494579> >.
- 11 INZUCCHI, S. E. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, v. 38, n. 1, p. 140-9, Jan 2015. ISSN 1935-5548. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25538310> >.
- 12 WAY, K. L. et al. The Effect of Regular Exercise on Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Metab J*, v. 40, n. 4, p. 253-71, Aug 2016. ISSN 2233-6079. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27535644> >.
- 13 UMPIERRE, D. et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, v. 305, n. 17, p. 1790-9, May 2011. ISSN 1538-3598. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21540423> >.
- 14 THOMAS, N.; ALDER, E.; LEESE, G. P. Barriers to physical activity in patients with diabetes. *Postgrad Med J*, v. 80, n. 943, p. 287-91, May 2004. ISSN 0032-5473. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15138320> >.
- 15 AWOTIDEBE, T. O. et al. Relationship between functional capacity and health-related quality of life of patients with type-2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr*, v. 11, n. 1, p. 1-5, 2017 Jan - Mar 2017. ISSN 1878-0334. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27389077> >.
- 16 KALYANI, R. R. et al. Association of diabetes, comorbidities, and A1C with functional disability in older adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2006. *Diabetes Care*, v. 33, n. 5, p. 1055-60, May 2010. ISSN 1935-5548. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20185736> >.
- 17 GUSSO, S. et al. Impaired stroke volume and aerobic capacity in female adolescents with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, v. 51, n. 7, p. 1317-20, Jul 2008. ISSN 0012-186X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18446317> >.
- 18 KO, S. U. et al. Gait pattern alterations in older adults associated with type 2 diabetes in the absence of peripheral neuropathy--results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Gait Posture*, v. 34, n. 4, p. 548-52, Oct 2011. ISSN 1879-2219. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21873064> >.
- 19 VINIK, A. I. Falls Risk in Older Adults with Type 2 Diabetes VINIK, E. J. *Clin Geriatr Med* 31 89–99 <http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2014.09.002> 2015.

- 20 MATTHEWS, C. E. et al. Amount of time spent in sedentary behaviors and cause-specific mortality in US adults. *Am J Clin Nutr*, v. 95, n. 2, p. 437-45, Feb 2012. ISSN 1938-3207. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22218159>>.
- 21 GEDDES, E. L. et al. Inspiratory muscle training in adults with chronic obstructive pulmonary disease: an update of a systematic review. *Respir Med*, v. 102, n. 12, p. 1715-29, Dec 2008. ISSN 1532-3064. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18708282>>.
- 22 SMART, N. A.; GIALLAURIA, F.; DIEBERG, G. Efficacy of inspiratory muscle training in chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*, v. 167, n. 4, p. 1502-7, Aug 2013. ISSN 1874-1754. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22560934>>.
- 23 CORRÊA, A. P. et al. Inspiratory muscle loading: a new approach for lowering glucose levels and glucose variability in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*, v. 32, n. 9, p. 1255-7, Sep 2015. ISSN 1464-5491. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25970646>>.
- 24 INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. *IDF Diabetes Atlas*. 8. ed. Brussels: IDF, 2017. Disponível em: <[www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org)>.
- 25 (NCD-RISC), N. R. F. C. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*, v. 387, n. 10027, p. 1513-30, 04 2016. ISSN 1474-547X. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27061677>>.
- 26 ALMDAL, T. et al. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med*, v. 164, n. 13, p. 1422-6, Jul 2004. ISSN 0003-9926. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15249351>>.
- 27 YANG, S. H. et al. Triglyceride to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Cardiovascular Events in Diabetics With Coronary Artery Disease. *Am J Med Sci*, v. 354, n. 2, p. 117-124, 08 2017. ISSN 1538-2990. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28864368>>.
- 28 DANIEL, M. J. Lipid management in patients with type 2 diabetes. *Am Health Drug Benefits*, v. 4, n. 5, p. 312-22, Sep 2011. ISSN 1942-2962. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25126359>>.
- 29 BHUPATHIRAJU, S. N.; HU, F. B. Epidemiology of Obesity and Diabetes and Their Cardiovascular Complications. *Circ Res*, v. 118, n. 11, p. 1723-35, May 2016. ISSN 1524-4571. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27230638>>.

- 30 CHEN, G. et al. Cardiovascular outcomes in framingham participants with diabetes: the importance of blood pressure. *Hypertension*, v. 57, n. 5, p. 891-7, May 2011. ISSN 1524-4563. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21403089> >.
- 31 LUQUE-RAMÍREZ, M.; SANZ DE BURGOA, V.; DIABETES, E. N. D. L. P. D. E. Impact of smoking cessation on estimated cardiovascular risk in Spanish type 2 diabetes mellitus patients: The DIABETES study. *Rev Clin Esp*, v. 218, n. 8, p. 391-398, Nov 2018. ISSN 1578-1860. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29891175> >.
- 32 NATHAN, D. M. et al. 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*, v. 329, n. 14, p. 977-86, 09 1993. ISSN 0028-4793. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8366922> >.
- 33 LEE, A. K. et al. The Association of Severe Hypoglycemia With Incident Cardiovascular Events and Mortality in Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, v. 41, n. 1, p. 104-111, 01 2018. ISSN 1935-5548. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29127240> >.
- 34 MATTILA, T. K.; DE BOER, A. Influence of intensive versus conventional glucose control on microvascular and macrovascular complications in type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs*, v. 70, n. 17, p. 2229-45, Dec 2010. ISSN 1179-1950. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21080740> >.
- 35 WANG, P. et al. HbA1c below 7% as the goal of glucose control fails to maximize the cardiovascular benefits: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*, v. 14, p. 124, Sep 2015. ISSN 1475-2840. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26392171> >.
- 36 SCHUYLER, M. R. et al. Abnormal lung elasticity in juvenile diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis*, v. 113, n. 1, p. 37-41, Jan 1976. ISSN 0003-0805. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1247213> >.
- 37 GUVENER, N. et al. Alveolar gas exchange in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J*, v. 50, n. 6, p. 663-7, Dec 2003. ISSN 0918-8959. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14709835> >.
- 38 UZ-ZAMAN, S. et al. Assessment of lung function by spirometry and diffusion study and effect of glycemic control on pulmonary function in type 2 diabetes mellitus patients of the eastern India. *J Clin Diagn Res*, v. 8, n. 11, p. BC01-4, Nov 2014. ISSN 2249-782X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25584206> >.
- 39 FUSO, L. et al. Decline of the lung function and quality of glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Intern Med*, v. 26, n. 4, p. 273-8, May 2015. ISSN 1879-0828. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25770074> >.

- 40 YEH, H. C. et al. Cross-sectional and prospective study of lung function in adults with type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care*, v. 31, n. 4, p. 741-6, Apr 2008. ISSN 1935-5548. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18056886> >.
- 41 SHAH, S. H. et al. Pulmonary function tests in type 2 diabetes mellitus and their association with glycemic control and duration of the disease. *Lung India*, v. 30, n. 2, p. 108-12, Apr 2013. ISSN 0970-2113. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23741090> >.
- 42 RÖHLING, M. et al. Metabolic Determinants of Impaired Pulmonary Function in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, v. 126, n. 9, p. 584-589, Sep 2018. ISSN 1439-3646. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30142673> >.
- 43 YU, D. et al. Association between lung capacity and abnormal glucose metabolism: findings from China and Australia. *Clin Endocrinol (Oxf)*, v. 85, n. 1, p. 37-45, 07 2016. ISSN 1365-2265. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26708153> >.
- 44 KAMINSKI, D. M. et al. Inspiratory muscle weakness is associated with autonomic cardiovascular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Auton Res*, v. 21, n. 1, p. 29-35, Feb 2011. ISSN 1619-1560. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21052769> >.
- 45 VAN EETVELDE, B. L. M. et al. The Influence of Clinically Diagnosed Neuropathy on Respiratory Muscle Strength in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res*, v. 2018, p. 8065938, 2018. ISSN 2314-6753. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30622971> >.
- 46 KLEIN, O. L. et al. Systematic review of the association between lung function and Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*, v. 27, n. 9, p. 977-87, Sep 2010. ISSN 1464-5491. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20722670> >.
- 47 DAVIS, W. A. et al. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care*, v. 27, n. 3, p. 752-7, Mar 2004. ISSN 0149-5992. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14988297> >.
- 48 HUANG, H. et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on pulmonary function. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, v. 122, n. 6, p. 322-6, Jun 2014. ISSN 1439-3646. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24941430> >.
- 49 VAN DEN BORST, B. et al. Pulmonary function in diabetes: a metaanalysis. *Chest*, v. 138, n. 2, p. 393-406, Aug 2010. ISSN 1931-3543. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20348195> >.
- 50 YOKOMICHI, H. et al. Survival of macrovascular disease, chronic kidney disease, chronic respiratory disease, cancer and smoking in patients with type 2

- diabetes: BioBank Japan cohort. *J Epidemiol*, v. 27, n. 3S, p. S98-S106, Mar 2017. ISSN 1349-9092. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28209242> >.
- 51 HUANG, X. L. et al. Efficacy of lifestyle interventions in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*, v. 27, p. 37-47, Jan 2016. ISSN 1879-0828. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26655787> >.
- 52 UMPIERRE, D. et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 305 (17): 1790-9 p. 2011.
- 53 JANG, J. E. et al. Effectiveness of Exercise Intervention in Reducing Body Weight and Glycosylated Hemoglobin Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Korea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Metab J*, Nov 2018. ISSN 2233-6079. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30604592> >.
- 54 SIGAL, R. J. et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*, v. 147, n. 6, p. 357-69, Sep 2007. ISSN 1539-3704. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17876019> >.
- 55 MAILLARD, F. et al. High-intensity interval training reduces abdominal fat mass in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*, v. 42, n. 6, p. 433-441, Dec 2016. ISSN 1878-1780. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27567125> >.
- 56 MORAIS, P. K. et al. Acute resistance exercise is more effective than aerobic exercise for 24h blood pressure control in type 2 diabetics. *Diabetes Metab*, v. 37, n. 2, p. 112-7, Apr 2011. ISSN 1878-1780. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21159536> >.
- 57 PAGKALOS, M. et al. Heart rate variability modifications following exercise training in type 2 diabetic patients with definite cardiac autonomic neuropathy. *Br J Sports Med*, v. 42, n. 1, p. 47-54, Jan 2008. ISSN 1473-0480. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17526623> >.
- 58 WAN, E. Y. F. et al. Effect of Multifactorial Treatment Targets and Relative Importance of Hemoglobin A1c, Blood Pressure, and Low-Density Lipoprotein-Cholesterol on Cardiovascular Diseases in Chinese Primary Care Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Population-Based Retrospective Cohort Study. *J Am Heart Assoc*, v. 6, n. 8, Aug 2017. ISSN 2047-9980. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28862945> >.
- 59 FIGUEIRA, F. R. et al. Association between physical activity advice only or structured exercise training with blood pressure levels in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*, v. 44, n. 11, p. 1557-

72, Nov 2014. ISSN 1179-2035. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25047852> >.

- 60 LEE, J.; KIM, D.; KIM, C. Resistance Training for Glycemic Control, Muscular Strength, and Lean Body Mass in Old Type 2 Diabetic Patients: A Meta-Analysis. *Diabetes Ther*, v. 8, n. 3, p. 459-473, Jun 2017. ISSN 1869-6953. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28382531> >.
- 61 BOULÉ, N. G. et al. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA*, v. 286, n. 10, p. 1218-27, Sep 2001. ISSN 0098-7484. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11559268> >.
- 62 SAMPATH KUMAR, A. et al. Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med*, Dec 2018. ISSN 1877-0665. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30553010> >.
- 63 MACLEOD, S. F. et al. Exercise lowers postprandial glucose but not fasting glucose in type 2 diabetes: a meta-analysis of studies using continuous glucose monitoring. *Diabetes Metab Res Rev*, v. 29, n. 8, p. 593-603, Nov 2013. ISSN 1520-7560. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24038928> >.
- 64 RICHTER, E. A.; HARGREAVES, M. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiol Rev*, v. 93, n. 3, p. 993-1017, Jul 2013. ISSN 1522-1210. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23899560> >.
- 65 O'GORMAN, D. J. et al. Exercise training increases insulin-stimulated glucose disposal and GLUT4 (SLC2A4) protein content in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, v. 49, n. 12, p. 2983-92, Dec 2006. ISSN 0012-186X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17019595> >.
- 66 BONIOL, M. et al. Physical activity and change in fasting glucose and HbA1c: a quantitative meta-analysis of randomized trials. *Acta Diabetol*, v. 54, n. 11, p. 983-991, Nov 2017. ISSN 1432-5233. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28840356> >.
- 67 BJØRGAAS, M. et al. Relationship between pedometer-registered activity, aerobic capacity and self-reported activity and fitness in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, v. 7, n. 6, p. 737-44, Nov 2005. ISSN 1462-8902. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16219018> >.
- 68 SNOWLING, N. J.; HOPKINS, W. G. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care*, v. 29, n. 11, p. 2518-27, Nov 2006. ISSN 0149-5992. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17065697> >.

- 69 UMPIERRE, D. et al. Volume of supervised exercise training impacts glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review with meta-regression analysis. *Diabetologia*, v. 56, n. 2, p. 242-51, Feb 2013. ISSN 1432-0428. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23160642> >.
- 70 DIXIT, S.; MAIYA, A.; SHASTRY, B. A. Effect of moderate-intensity aerobic exercise on glycosylated haemoglobin among elderly patients with type 2 diabetes & peripheral neuropathy. *Indian J Med Res*, v. 145, n. 1, p. 129-132, Jan 2017. ISSN 0971-5916. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28574026> >.
- 71 MANDERS, R. J.; VAN DIJK, J. W.; VAN LOON, L. J. Low-intensity exercise reduces the prevalence of hyperglycemia in type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc*, v. 42, n. 2, p. 219-25, Feb 2010. ISSN 1530-0315. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19927038> >.
- 72 MAVROS, Y. et al. Changes in insulin resistance and HbA1c are related to exercise-mediated changes in body composition in older adults with type 2 diabetes: interim outcomes from the GREAT2DO trial. *Diabetes Care*, v. 36, n. 8, p. 2372-9, Aug 2013. ISSN 1935-5548. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23474589> >.
- 73 IRVINE, C.; TAYLOR, N. F. Progressive resistance exercise improves glycaemic control in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Aust J Physiother*, v. 55, n. 4, p. 237-46, 2009. ISSN 0004-9514. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19929766> >.
- 74 YANG, Z. et al. Resistance exercise versus aerobic exercise for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*, v. 44, n. 4, p. 487-99, Apr 2014. ISSN 1179-2035. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24297743> >.
- 75 RUSSELL, R. D. et al. Skeletal Muscle Microvascular-Linked Improvements in Glycemic Control From Resistance Training in Individuals With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, v. 40, n. 9, p. 1256-1263, 09 2017. ISSN 1935-5548. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28687542> >.
- 76 CAUZA, E. et al. Strength and endurance training lead to different post exercise glucose profiles in diabetic participants using a continuous subcutaneous glucose monitoring system. *Eur J Clin Invest*, v. 35, n. 12, p. 745-51, Dec 2005. ISSN 0014-2972. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16313250> >.
- 77 YANG, P. et al. Finding the Optimal volume and intensity of Resistance Training Exercise for Type 2 Diabetes: The FORTE Study, a Randomized Trial. *Diabetes Res Clin Pract*, v. 130, p. 98-107, Aug 2017. ISSN 1872-8227. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28601003> >.
- 78 N.G, K. Structure and function of the respiratory muscle. *I, D. Pneumon.* 14: 92-108 p. 2001.

- 79 NASON, L. K. et al. Imaging of the diaphragm: anatomy and function. *Radiographics*, v. 32, n. 2, p. E51-70, 2012 Mar-Apr 2012. ISSN 1527-1323. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22411950> >.
- 80 MACHADO, M. D. G. R. Bases da Fisioterapia Respiratória: Terapia Intensiva e Reabilitação, 1ª edição, Rio de Janeiro : Guanabara Koogan , 2008. Guanabara koogan.
- 81 HOUSTON, J. G. et al. Ultrasound assessment of normal hemidiaphragmatic movement: relation to inspiratory volume. *Thorax*, v. 49, n. 5, p. 500-3, May 1994. ISSN 0040-6376. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8016774> >.
- 82 UEKI, J.; DE BRUIN, P. F.; PRIDE, N. B. In vivo assessment of diaphragm contraction by ultrasound in normal subjects. *Thorax*, v. 50, n. 11, p. 1157-61, Nov 1995. ISSN 0040-6376. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8553271> >.
- 83 COHN, D. et al. Diaphragm thickening during inspiration. *J Appl Physiol* (1985), v. 83, n. 1, p. 291-6, Jul 1997. ISSN 8750-7587. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9216975> >.
- 84 RICOY, J. et al. Diaphragmatic dysfunction. *Pulmonology*, Nov 2018. ISSN 2531-0437. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30509855> >.
- 85 TANG, E. W. et al. Respiratory failure secondary to diabetic neuropathy affecting the phrenic nerve. *Diabet Med*, v. 20, n. 7, p. 599-601, Jul 2003. ISSN 0742-3071. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12823244> >.
- 86 FISHER, M. A. et al. Phrenic nerve palsies and persistent respiratory acidosis in a patient with diabetes mellitus. *Muscle Nerve*, v. 20, n. 7, p. 900-2, Jul 1997. ISSN 0148-639X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9179167> >.
- 87 YESIL, Y. et al. Phrenic neuropathy in diabetic and prediabetic patients without neuromuscular complaint. *Acta Diabetol*, v. 50, n. 5, p. 673-7, Oct 2013. ISSN 1432-5233. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22286542> >.
- 88 KABITZ, H. J. et al. Diabetic polyneuropathy is associated with respiratory muscle impairment in type 2 diabetes. *Diabetologia*, v. 51, n. 1, p. 191-7, Jan 2008. ISSN 0012-186X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18034226> >.
- 89 RODRIGUES FILHO, O. A.; FAZAN, V. P. Streptozotocin induced diabetes as a model of phrenic nerve neuropathy in rats. *J Neurosci Methods*, v. 151, n. 2, p. 131-8, Mar 2006. ISSN 0165-0270. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16125783> >.

- 90 BHANDARI, A. et al. Effect of respiratory muscle training on GLUT-4 in the sheep diaphragm. *Med Sci Sports Exerc*, v. 32, n. 8, p. 1406-11, Aug 2000. ISSN 0195-9131. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10949006> >.
- 91 SILVA, M. O. S. et al. Inspiratory training increases insulin sensitivity in elderly patients. *Geriatr Gerontol Int*, v. 12, n. 2, p. 345-51, Apr 2012. ISSN 1447-0594. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21973074> >.
- 92 HOLLOSZY, J. O. Exercise-induced increase in muscle insulin sensitivity. *J Appl Physiol* (1985), v. 99, n. 1, p. 338-43, Jul 2005. ISSN 8750-7587. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16036907> >.
- 93 BEAUMONT, M. et al. Inspiratory muscle training during pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: A randomized trial. *Chron Respir Dis*, v. 12, n. 4, p. 305-12, Nov 2015. ISSN 1479-9731. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26170421> >.
- 94 SADEK, Z. et al. Best mode of inspiratory muscle training in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*, v. 25, n. 16, p. 1691-1701, Nov 2018. ISSN 2047-4881. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30073849> >.
- 95 FERREIRA, J. B. et al. Inspiratory muscle training reduces blood pressure and sympathetic activity in hypertensive patients: a randomized controlled trial. *Int J Cardiol*, v. 166, n. 1, p. 61-7, Jun 2013. ISSN 1874-1754. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21985749> >.
- 96 POSTMA, K. et al. Resistive inspiratory muscle training in people with spinal cord injury during inpatient rehabilitation: a randomized controlled trial. *Phys Ther*, v. 94, n. 12, p. 1709-19, Dec 2014. ISSN 1538-6724. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25082923> >.
- 97 Almeida, L.B et.al. Efeitos do treinamento muscular inspiratório no controle autonômico: Revisão Sistemática. *Fisioterapia pesqui*. v.25, n.3; p. 345-51, 2018.
- 98 PARREIRAS DE MENEZES, K. K. et al. High-Intensity Respiratory Muscle Training Improves Strength and Dyspnea Poststroke: A Double-Blind Randomized Trial. *Arch Phys Med Rehabil*, v. 100, n. 2, p. 205-212, Feb 2019. ISSN 1532-821X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30316960> >.
- 99 CORRÊA, A. P. et al. Inspiratory muscle training in type 2 diabetes with inspiratory muscle weakness. *Med Sci Sports Exerc*, v. 43, n. 7, p. 1135-41, Jul 2011. ISSN 1530-0315. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21200342> >.
- 100 KAMINSKI, D. M. et al. Inspiratory muscle training in patients with diabetic autonomic neuropathy: a randomized clinical trial. *Clin Auton Res*, v. 25, n. 4, p.

263-6, Aug 2015. ISSN 1619-1560. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25982993>>.

- 101 ZEREN, M. et al. Effects of inspiratory muscle training on pulmonary function, respiratory muscle strength and functional capacity in patients with atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*, v. 30, n. 12, p. 1165-1174, Dec 2016. ISSN 1477-0873. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26817809>>.
- 102 FERIANI, D. J. et al. Effects of inspiratory muscle exercise in the pulmonary function, autonomic modulation, and hemodynamic variables in older women with metabolic syndrome. *J Exerc Rehabil*, v. 13, n. 2, p. 218-226, Apr 2017. ISSN 2288-176X. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28503537>>.
- 103 DOS SANTOS SILVA, M. et al. Influence of Inspiratory Muscle Training on Changes in Fasting Hyperglycemia in the Older Adult: The Epidoso Project. *J Diabetes Sci Technol*, v. 9, n. 6, p. 1352-3, Aug 2015. ISSN 1932-2968. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26251371>>.
- 104 AHMAD, A. M. Effect of Inspiratory Muscle Training on Blood Glucose Levels and Serum lipids in female patients with type 2 diabetes. ABDELSALAM, H. M. *International Journal of ChemTech Research* Vol.10 No.4, pp 703-709 2017.
- 105 CORRÊA, A. P. et al. Effect of acute inspiratory muscle exercise on blood flow of resting and exercising limbs and glucose levels in type 2 diabetes. *PLoS One*, v. 10, n. 3, p. e0121384, 2015. ISSN 1932-6203. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25803283>>.

Tabela 1

Autor/ data	Amostra	Intensidade (carga)	sessão de exercício	Tempo de intervenção	Resultados
Ahamad et al, 2017	28 Mulheres com DM2	14 TMI (30% da Pimax) 14 Controle	5x/semanas Primeiras 2 semanas (5 séries de 20 respirações) Próximas 3 semanas (5 séries de 30 respirações- 15-20min) Últimas 3 semanas (8 séries de 30 respirações- 25-30min)	8 semanas	Não houve alterações nos níveis de glicose, HOMA-IR.
Dos santos silva et al, 2015	38 idosos com hiperglicemia	18 TMI (40% da Pimax) 20 Controle (menor carga do Threshold)	7x/semanas por 30min	8 semanas	Reduziu nível de glicose e HOMA- $\beta$ no grupo experimento após as 8 semanas.
Dos santos silva, 2012	14 idosos com resistência a insulina	TMI (40% da Pimax) Controle (sem carga)	7x/semanas por 30min	12 semanas	Reduziu glicose, insulina e HOMA-IR no grupo TMI com carga.
Feriani et al, 2017	16 indivíduos com SM 12 sem SM	30% da Pimax	7 dias (3X 15 min)	7 dias	Não houve alterações nos níveis de glicose após o EMI.
Correa et al, 2015	6 DM2 (4 com NAC e 2 sem NAC) 14 DM2	EMI (60% da Pimax) Controle (2% da Pimax) Aeróbico (70% do pico de FC)	1 sessão - EMI: 5min basal, 3min VC, EMI (2% por 5 minutos ou 60% até exaustão diafragmática), hangrip). Teve uma semana de washout e o protocolo se repetiu. - Aeróbico: bicicleta 40 min	1 sessão	Reduziu níveis de glicose 24%, 11% e 25% após uma sessão de aeróbico, combinado. EMI com 60% da Pimax, respectivamente.
Correa et al, 2015	6 DM2 (4 com NAC e 2 sem NAC)	EMI (60% da Pimax) Controle (2% da Pimax)	1 sessão [5min basal, 3min VC, EMI (2% por 5 minutos ou 60% até exaustão diafragmática), hangrip)]. Teve uma semana de washout e o protocolo se repetiu.	1 sessão	Reduziu os níveis de glicose após a sessão com 60% da Pimax.

DM2, diabetes mellitus tipo 2; TMI, treinamento muscular inspiratório; EMI, exercício muscular inspiratório; HOMA-IR, *homeostatic model assessment- insulin resistance* ; SM, síndrome metabólica; Pimax, pressão inspiratória máxima; HOMA- $\beta$ , *homeostatic model assessment- beta* ; NAC, neuropatia autonômica cardiovascular; VC, ventilação controlada; FC, frequência cardíaca; VG, variabilidade glicêmica; RM, repetição máxima.

**ARTIGO**

**EFFECT OF INSPIRATORY MUSCLE TRAINING ON GLYCEMIC  
CONTROL IN INDIVIDUALS WITH TYPE 2 DIABETES: RANDOMIZED  
CLINICAL TRIAL**

Mariana B.Pinto <sup>1,2</sup>, Patrícia M. Bock, PhD <sup>2,3,4</sup>, Andressa S.O. Schein, PhD <sup>2</sup>, Juliana Portes <sup>2</sup>, Raíssa B. Monteiro <sup>2</sup>, and Beatriz D. Schaan, MD, ScD<sup>1,2,4,5</sup>

<sup>1</sup> Postgraduate Program in Cardiology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; <sup>2</sup> Exercise Pathophysiology Research Laboratory, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil; <sup>3</sup> Faculdades Integradas de Taquara, Taquara, Rio Grande do Sul, Brazil; <sup>4</sup> National Institute of Science and Technology for Health Technology Assessment (IATS) – CNPq/Brazil, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil; <sup>5</sup> Department of Internal Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Corresponding author: Beatriz D. Schaan

Serviço de Endocrinologia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350, prédio 12, 4º andar

90035-003 Porto Alegre, RS

Phone/Fax: +55 51 3359-8127 E-mail: bschaan@hcpa.edu.br

**Conflicts of Interest:** The authors did not receive any reimbursement or financial benefits and declare that they have no competing interests.

**Acknowledgements:** The authors would like to express their profound gratitude and appreciation to Dr. Marcelo Maestri, which analyzed retinography tests. This study was supported by Fundo de Apoio à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE), grant 160615. ASOS and PMB were supported by fellowships from CAPES-Brasília.

**Abstract:** Inspiratory muscle training has been used in several clinical situations, and may be an alternative for individuals with type 2 diabetes mellitus who have difficulties performing conventional exercises. We tested the hypothesis that inspiratory muscle training could improve levels of glycated hemoglobin, fasting glucose, respiratory muscle strength, inspiratory muscle endurance and pulmonary function. Thirty diabetic participants were randomly assigned to inspiratory muscle training (IMT group, n = 15) or placebo-IMT (P-IMT group, n = 15). Individuals from the IMT group performed the exercise at 30% of the maximal inspiratory pressure (MIP) and the P-IMT group at 2% of the MIP, once daily, seven days/week, for 12 weeks. Data were analyzed *per protocol* and intention-to-treat. The following outcomes were analyzed: fasting blood glucose, glycated hemoglobin, respiratory muscle strength and lung function. In the analyzes *per protocol*, inspiratory muscle training decreased fasting blood glucose after 8 weeks ( $p < 0.05$ , 10.6%) and improved inspiratory muscle endurance ( $p < 0.05$ , increased 13%), but did not improve HbA1c, respiratory muscle strength and pulmonary function. The inspiratory muscle training at 30% MIP load was not able to improve glycemic control, respiratory muscle strength and lung function in diabetes.

**Key Words:** Breathing exercises, glycated Hemoglobin A, glucose, respiratory function tests

## 1. Introduction

Diabetes Mellitus (DM) is a chronic metabolic disease characterized by hyperglycemia. The global prevalence of DM worldwide is 451 million and the forecast for 2045 is to reach 693 million<sup>1</sup>. Glucose control, evaluated mainly through glycated hemoglobin (HbA1c), is the main target of its treatment, because low levels of HbA1c are related to decreased risk of microvascular<sup>2</sup> and macrovascular<sup>3</sup> complications. In addition to these common complications of DM, some authors describe that DM can be associated with reduced lung function<sup>4,5</sup>. Glycemic control may prevent some pulmonary changes described in DM, such as reduced forced vital capacity (FVC), reduced forced expiratory volume in the first second (FEV1), reduced peak expiratory flow (PEF)<sup>6,7</sup> and also reduction of carbon monoxide diffusion<sup>6</sup>.

Achieving an effective glucose control depends on lifestyle and pharmacological treatment<sup>8,9</sup>. Aerobic or resistance exercise, or the combination of both, play a key role in attaining glucose control<sup>10</sup>. However, individuals with DM type 2 may have poor adherence to structured exercise programs because of their reduced functional capacity<sup>11,12</sup>. Thereby, inspiratory muscle exercise is an alternative, which has shown improvement in strength and endurance of inspiratory muscles in these patients<sup>13,14</sup>.

Studies that evaluated long-term and acute inspiratory muscle exercise on glycemia were performed and found divergent results. Inspiratory muscle training used in elderly individuals with insulin resistance<sup>15</sup> and hyperglycemia<sup>16</sup> improved glucose levels. However, in diabetics, there was no improvement<sup>17</sup>. In the same population but acutely, inspiratory muscle exercise was effective in reducing glucose<sup>18</sup>.

Considering these controversial results in relation to glucose changes after inspiratory muscle training, and that no study evaluated HbA1c, the primary outcomes of our study were fasting plasma glucose and HbA1c. We conducted a randomized trial clinical to test the hypothesis that 12-week of inspiratory muscle training at 30% of maximal inspiratory pressure (MIP) could improve glucose control.

## **2. Materials and methods**

### **2.1 Study design and Participants**

This is a parallel randomized clinical trial, reported in accordance with the Consort guidelines<sup>19</sup>. Patients with DM type 2 were recruited from the Endocrinology Outpatient Clinic at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil, and through website posting. Participants were included if they were at least 30 years old, and had an HbA1c between 7.5% and 10%. Exclusion criteria were: pulmonary disease (chronic obstructive pulmonary disease; history of exercise induced asthma, idiopathic pulmonary fibrosis, sarcoidosis and pulmonary neoplasms), pregnant women, neuromuscular diseases, obesity grades II and III (BMI > 35 kg / m<sup>2</sup>), current smoking and proliferative diabetic retinopathy.

The study was approved by the Scientific Committee and Research Ethical Commission of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil (61986916900005327) and clinicalTrials.gov identifier: NCT 03191435, study release date:10/07/2017.

## **2.2 Data collection**

Participants underwent a general evaluation at baseline, including clinical history, physical examination (body mass index, blood pressure, heart rate and abdominal circumference), self-reported usual physical activity (international long-form physical activity questionnaire, validated for Brazilian Portuguese -IPAQ) and laboratory evaluation (fasting plasma glucose, HbA1c, creatinine and a random urinary sample for albumin).

Plasma glucose was analysed by glucose oxidase method (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA), HbA1c was analysed by ion-exchange HPLC (Merck-Hitachi L-9100 HbA1c analyzer; Merck, Darmstadt, Germany) and urinary albumin excretion was measured by immunoturbidimetry (MICROALB-AMES Kit, CA, USA). Albuminuria was defined as values higher than 17 mg/dl of albumin in urine<sup>20</sup>.

After this evaluation, participants performed cardiovascular autonomic neuropathy evaluation (Ewing tests)<sup>21</sup>, strength and endurance test of respiratory muscles<sup>22, 23</sup> and pulmonary function test<sup>22</sup>. Plasma glucose and HbA1c were performed in three moments: 1) baseline evaluation, 2) at the eighth week of inspiratory muscle training, and 3) at the end of training (12<sup>th</sup> week). Respiratory muscle training, inspiratory muscle endurance and pulmonary function were performed in two moments: 1) baseline evaluation 2) at the end of training (12<sup>th</sup> week). The study design is shown in figure 1.

## **2.3 Cardiovascular autonomic neuropathy evaluation**

Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy was assessed by five noninvasive cardiovascular reflex tests: deep breathing, stand up (30:15 ratio), Valsalva maneuver, orthostatic hypotension and sustained handgrip, as proposed by Ewing et al (Ewing tests). All tests were evaluated using a digital electrocardiographic with specific software (VNS-Rhythm Neurosoft, Ivanovo, Russia). Diagnostic of cardiovascular autonomic neuropathy was defined if two or more abnormal tests were found<sup>21</sup>.

## **2.4 Respiratory muscle strength**

Maximal inspiratory pressure (MIP) and maximal expiratory pressure (MEP) were assessed using a pressure transducer (MVD-500 V.1.1 Microhard System; Globalmed,

Porto Alegre, Brazil), connected to a system with two unidirectional valves (DHD Inspiratory Muscle Trainer, Chicago, IL).

The MIP was measured from residual volume, and MEP was measured from total lung capacity, according to American Thoracic Society (ATS). The patient was seated for the test. The researcher first demonstrated the correct maneuver. The participant was instructed to exhale slowly and completely, seal lips firmly around the new mouthpiece, and then pull the air. The participant was allowed to rest for about one minute and then repeat the maneuver three times, with a goal of reaching the highest The maximum pressure value of three measurements that vary by less than 20% was recorded<sup>22</sup>. Predicted values were corrected for age and gender<sup>24</sup>.

## **2.5 Inspiratory muscle endurance**

Inspiratory muscle endurance was determined by the incremental test, using progressive inspiratory threshold loading. Individuals breathed continuously through a mouthpiece connected to an inspiratory muscle trainer (*PowerBreathe*<sup>®</sup>) with an initial load of 50% of MIP. Increments of 10% of MIP were added every 3 min until the patient was unable to sustain the task despite strong encouragement. The greatest inspiratory pressure sustained for at least 1 min was the maximum threshold pressure (P<sub>thmax</sub>). The inspiratory muscle endurance was expressed as a percentage of P<sub>thmax</sub> in relation to MIP<sup>23</sup>. Next, participants breathed against a constant inspiratory submaximal load equivalent to 80% of P<sub>thmax</sub>, and the time elapsed to task failure was defined as the inspiratory endurance time.

## **2.6 Pulmonary function**

Pulmonary function was evaluated with a computerized spirometer (Eric Jaeger GmbH, Würzburg, Germany); the measurement of the vital capacity (VC), forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in the first second (FEV<sub>1</sub>), and their relationship (FEV<sub>1</sub>/FVC), were obtained according to recommendations of the ATS<sup>22</sup>.

## **2.7 Study intervention**

Patients received either inspiratory muscle training (IMT group) or placebo inspiratory muscle training (P-IMT) for 30 min 7 days per week during 12 weeks, using the Inspiratory Muscle Trainer (*PowerBreathe*<sup>®</sup>). During training, patients were instructed to maintain diaphragmatic breathing, with a breathing rate from 15 to 20 breaths/min. In the IMT group, inspiratory load was set at 30% of MIP, and weekly measures of MIP were obtained to maintain training loads at 30% of the MIP. The P-IMT followed the same program, but with a minimal load (2% of MIP).

Patients recorded, during the training, the date, time and duration of the exercise. These notes were weekly inspected by the researcher. During inspiratory muscle training, participants were attended in the physiopathology laboratory of the exercise clinic of Porto Alegre once a week to change the load and supervision of the way the exercise was being performed.

## **2.8 Sample size calculation**

Based on the results of previous study, we estimated that a sample size of 15 individuals in each group (allowing for a dropout rate of 20%) would have a power of 80% to detect 0.6 % difference in HbA1c<sup>25</sup>, standard deviation 0.5%<sup>10</sup> for an  $\alpha = 0.05$ .

## **2.9 Randomization**

The randomization sequence was generated by the randomization.com website, with a block size of six and performed by a researcher responsible only for this task. This researcher prepared 30 dark, transparent, sealed envelopes containing the code of the placebo group or of moderate intensity load, according to the randomization sequence generated in the computer.

All evaluations were performed by investigators who were unaware of the allocation of patients to different interventions. In addition, the participants were also blinded about the intervention.

## **2.10 Statistical analyses**

Data were analyzed using SPSS software (Statistical Package for Social Sciences; version 18.0 for Windows, SPSS Inc., Chicago, USA). Values were expressed as mean  $\pm$

standard deviation (SD) or standard error (SE) for parametric variables and median (P25-P75) for non-parametric variables. Categorical variables are expressed as number (%). Pearson's  $\chi^2$  test, Fisher's exact test, Student t test and Mann–Whitney test were used to compare groups at baseline. The effects of treatment (group, time, and group interaction) were estimated using a generalized estimating equation (GEE) followed by Bonferroni's post-hoc test ( $p < 0.05$ ).

The results of primary and secondary outcomes were analyzed by intention to treat including all randomized individuals. For the same outcomes, *per protocol* analysis was performed only with the individuals who completed the intervention.

### 3. Results

Thirty patients were included, 15 in P-IMT and 15 in IMT. Figure 2 shows the flow of participants through each stage.

Baseline characteristics of participants are presented in table 1. Baseline clinical characteristics were similar between groups. Patients were  $59.6 \pm 10.7$  years old, predominantly woman (73.3%), overweight ( $27.7 \pm 3.2$ ), with a median duration of 9 (5 – 12.7) years of diabetes. Most individuals were sufficiently active, as defined by the IPAQ questionnaire. Some participants during the training needed to change diabetes medications due to medical request. Two participants in the IMT group had their insulin dose reduced (40% and 16%) and one participant in P-IMT had his insulin dose increased (5%). Two IMT participants added 10 mg of empagliflozin and one P-IMT participant had his metformin dose reduced (33.3%). Considering the subjects who performed above 80% of the exercise, the attendance rate was: total sample (60%); IMT (60%) and P-IMT (80%).

During the study adverse events reported in IMT group were: hyperglycemia (n = 9), fatigue (n = 4), dyspnea (n = 1), dizziness (n = 1) and nausea (n = 1). In the P-IMT group, adverse events were also reported: hyperglycemia (n = 10), fatigue (n = 3), dyspnea (n = 3), nausea (n = 1), dizziness (n = 4), headache (n = 1), hypoglycemia (n = 1) and cough (n = 1).

Glucose control is shown in table 2. There were no changes in HbA1c and fasting blood glucose levels after 8 and 12 weeks of training in the intention to treat analysis. In the analysis *per protocol* the same result was found for HbA1c. However, there was a 10.6% decrease in fasting plasma glucose levels after 8 weeks of training.

Inspiratory pressure is shown in figure 3, and did not change during the 12 weeks of inspiratory muscle training. Respiratory muscle strength, endurance test and pulmonary function results are shown in table 3. In relation to inspiratory and expiratory muscle strength, after 12 weeks of intervention, there were no changes in MIP, MEP, MIP (%) and MEP (%) in the IMT and P-IMT groups in both, intention to treat and *per protocol* analysis. In intention-to-treat analysis, inspiratory muscle training induced an improvement of 9.6% in inspiratory muscle endurance, but with no difference in endurance time. Improvement of 35.2% in endurance time after 12 weeks of training was found in the analysis per protocol. After 12 weeks of intervention, there were no changes in FVC, FEV1, FEV1/FVC and PEF in the IMT and P-IMT groups. In the analysis per protocol the same results were found, except FVC, that decreased by 7.8% in the IMT group.

#### 4. Discussion

This was the first study that investigated the effects of inspiratory muscle training on glucose control evaluated by HbA1c in patients with DM type 2. In addition, this was the only study that performed a 12-week intervention of inspiratory muscle training in diabetics. We also evaluated respiratory muscle strength, inspiratory endurance and lung function. Our main hypothesis was that inspiratory muscle training would improve glucose control in patients with DM type 2, however we did not observe any effect of the intervention on HbA1c. Besides that, we did not find improvement in respiratory muscle strength and lung function, only in inspiratory muscle endurance.

Although there was no statistical significance on HbA1c levels, comparing baseline and 12 weeks, results showed an absolute change of -0,3% for IMT and +0,3% for P-IMT in intention-to-treat analysis. In *per protocol* analysis, this change is even greater, -0,6% for IMT and -0,1% for P-IMT. These absolute changes in HbA1c levels were similar to the results of Sigal et al, that evaluated patients with DM type 2 and found -0,11 in control group (n = 63), -0,13% in resistance training group (n = 64), -0,41% in aerobic training (n = 60) and -0,47% in combined exercise (n = 64) after 3 months of training<sup>26</sup>. In this way, it is possible that our sample size of 15 in each group was too small to detect a significant change. Otherwise, in spite of previous syntheses showed that exercise intervention is associated with reduction in HbA1c levels<sup>10</sup>, no changes in

HbA1c levels were observed in elderly patients with DM type 2 presenting good glycemic control who performed a resistance training program during 12 weeks<sup>27</sup>.

Furthermore, we speculate that a longer duration or a higher intensity of training could determine better results, since the improvement of fasting blood glucose and HbA1c may be related to the duration<sup>28,29</sup> and intensity of exercise<sup>30,31</sup>. In relation to intensity of inspiratory exercise, we chose to use a load of 30% of the MIP, according to other studies of inspiratory muscle training in DM type 2 who demonstrated improvement in inspiratory muscle strength<sup>13,14</sup> and inspiratory muscle endurance<sup>14</sup>. Beyond that, it is possible that the baseline training level could influence the results, because most of patients were sufficiently active. Moreover, although little change in antihyperglycemic agents and insulin were observed, these could not be excluded as a cause of our negative results.

In relation to fasting blood glucose, in *per protocol* analysis we found a reduction after 8 weeks of inspiratory muscle training. Previous studies with inspiratory muscle training for 8 and 12 weeks, respectively, at 40% of MIP, have found similar results in improving fasting blood glucose in participants with hyperglycemia<sup>16</sup> or insulin resistance<sup>15</sup>. In the same way, high intensity (60% of MIP) acute inspiratory muscle exercise reduced interstitial glucose (measured by continuous glucose monitoring, CGMS) by 24% similar to an aerobic exercise session, which promotes a 25% reduction<sup>18</sup>. In accordance with our data analyzed through intention-to-treat, Ahmad et al<sup>17</sup> did not find any change in blood glucose level, after 8 weeks of inspiratory muscle training at 30% of MIP, in women with type 2 diabetes. Despite the same load, the protocol of this study was different from ours; the duration of the exercise was increased progressively during the weeks, reaching 30 minutes of daily training in the last weeks. Furthermore, the structured physical exercise can improve glucose control in individuals with DM type 2<sup>10,32</sup>, increasing insulin sensitivity<sup>33</sup>.

In order to understand the relationship between glucose control and inspiratory muscle training, it is important to emphasize that skeletal muscle cell glucose uptake from blood is dependent of glucose transporter 4 (GLUT-4) translocation, and exercise induced muscle contraction increases GLUT-4 translocation and expression<sup>34</sup>. Exercises with the lower limbs, such as walking, may increase increases GLUT-4 protein expression in DM type 2<sup>35</sup>. In diaphragm tissue, mechanical ventilation reduces expression of GLUT-4 in a rat model<sup>36</sup>, suggesting that diaphragm contraction is required to improve glucose uptake. Diaphragm presents high expression of GLUT-4, indicating that glucose is an important

energy substrate in this oxidative muscle<sup>37</sup>. Interestingly, according to previous studies, diaphragm training can influence glucose transport<sup>38</sup>, because exercise training increases the content and translocation of GLUT-4, which occurs by mechanisms that include muscle contraction<sup>35</sup>. However, the diaphragm muscle has structural differences compared to the muscles of the lower limbs. The diaphragm is much thinner than the muscles of the lower limbs<sup>39</sup> and their fibers are smaller than fibers in vastus lateralis<sup>40</sup>. Moreover, analysis in healthy volunteers has established that amplitude, area, and size index of quantitative motor unit potential (MUP) are much smaller in costal diaphragm than in limb muscles<sup>41</sup>. These structural differences between the muscles may be an explanation for our non-significant outcome in relation to glycemic control.

Previous study of our group showed that respiratory muscle strength was improved by inspiratory muscle training in type 2 diabetic patients<sup>14</sup>. The difference of results between the present study and the previous one could have occurred because patients on the study of Corrêa et al<sup>14</sup> had inspiratory muscle weakness at baseline, and ours did not. In several clinical situations, such as DM type 2, heart failure and in patients with atrial fibrillation, inspiratory muscle training at 30% of MIP improves inspiratory muscle strength in individuals with<sup>14</sup> and without inspiratory muscular weakness<sup>42,43</sup>. Conversely, Kaminski et al<sup>13</sup> showed respiratory muscle strength results similar to ours, after a 8 week IMT at 30% of MIP in DM type 2. However, they reported improvement in inspiratory muscle strength performing a statistical analysis to calculate the difference between the deltas, which was higher in the group that performed IMT<sup>13</sup>. The common point of Corrêa<sup>14</sup> with our study is the improvement of inspiratory muscle endurance. In *per protocol* analysis, in addition to inspiratory muscle endurance, the endurance time improved in the IMT group.

In our 12-week study, no improvement in lung function was found. Similar results, in 8-week training studies, have been reported<sup>13,14</sup>. Although the individuals with DM type 2 may present a decrease in lung function, patients in our study did not present this alteration, probably because the reduced lung function in patients with diabetes is inversely related to blood glucose levels, duration of diabetes and its severity<sup>44</sup>.

Since in our study the intervention did not improve inspiratory muscle strength, this may be an explanation for non-significance in the outcome HbA1c. It is possible that the load chosen may not have been enough, once in heart failure patients, a greater benefit on inspiratory muscle strength was shown with high intensity–high duration program, whereas that 60% is the best intensity to applying individuals with or without inspiratory

muscle weakness<sup>45</sup>. In relation to intention to treat analysis, our calculated power was 73% to detect a difference between groups, 18% to detect a difference between baseline and the end of trial, and 8% to detect the interaction between these two factors.

A limitation of the study is the small sample size. In addition, the absence of significant improvement in HbA1c and respiratory muscle strength after the intervention, could be due to the low intensity of inspiratory loading used in this study.

In conclusion, inspiratory muscle training at 30% of MIP was not able to improve glucose control, respiratory muscle strength and lung function in DM type 2 without inspiratory muscular weakness.

There is a need for future studies to investigate the factors about the IMT (duration and intensity of the exercise etc.) that may have an impact on the glucose control. Moreover, individuals more impaired regarding metabolic and pulmonary parameters could have better results with training.

## References

1. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138:271-281.
2. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(6):431-437.
3. Folse HJ, Mukherjee J, Sheehan JJ, et al. Delays in treatment intensification with oral antidiabetic drugs and risk of microvascular and macrovascular events in patients with poor glycaemic control: An individual patient simulation study. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(7):1006-1013.
4. Shah SH, Sonawane P, Nahar P, Vaidya S, Salvi S. Pulmonary function tests in type 2 diabetes mellitus and their association with glycaemic control and duration of the disease. *Lung India.* 2013;30(2):108-112.
5. Davis WA, Knuiiman M, Kendall P, Grange V, Davis TM, Study FD. Glycaemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care.* 2004;27(3):752-757.

6. Tai H, Wang MY, Zhao YP, et al. The effect of alogliptin on pulmonary function in obese patients with type 2 diabetes inadequately controlled by metformin monotherapy. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(33):e4541.
7. Gutiérrez-Carrasquilla L, Sánchez E, Barbé F, et al. Effect of Glucose Improvement on Spirometric Maneuvers in Patients With Type 2 Diabetes: The Sweet Breath Study. *Diabetes Care*. 2019;42(4):617-624.
8. Coppola A, Sasso L, Bagnasco A, Giustina A, Gazzaruso C. The role of patient education in the prevention and management of type 2 diabetes: an overview. *Endocrine*. 2016;53(1):18-27.
9. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):140-149.
10. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(17):1790-1799.
11. Awotidebe TO, Adedoyin RA, Oke KI, et al. Relationship between functional capacity and health-related quality of life of patients with type-2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11(1):1-5.
12. Kalyani RR, Saudek CD, Brancati FL, Selvin E. Association of diabetes, comorbidities, and A1C with functional disability in older adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2006. *Diabetes Care*. 2010;33(5):1055-1060.
13. Kaminski DM, Schaan BD, da Silva AM, Soares PP, Lago PD. Inspiratory muscle training in patients with diabetic autonomic neuropathy: a randomized clinical trial. *Clin Auton Res*. 2015;25(4):263-266.
14. Corrêa AP, Ribeiro JP, Balzan FM, Mundstock L, Ferlin EL, Moraes RS. Inspiratory muscle training in type 2 diabetes with inspiratory muscle weakness. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(7):1135-1141.
15. Silva MoS, Martins AC, Cipriano G, Ramos LR, Lopes GS. Inspiratory training increases insulin sensitivity in elderly patients. *Geriatr Gerontol Int*. 2012;12(2):345-351.

16. Dos Santos Silva M, Ramos LR, Tufik S, Togeiro SM, Lopes GS. Influence of Inspiratory Muscle Training on Changes in Fasting Hyperglycemia in the Older Adult: The Epidoso Project. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9(6):1352-1353.
17. Ahmad AM. Effect of Inspiratory Muscle Training on Blood Glucose Levels and Serum lipids in female patients with type 2 diabetes. In: Abdelsalam HM, ed. *International Journal of ChemTech Research* Vol.10 No.4, pp 703-709 2017.
18. Corrêa AP, Figueira FR, Umpierre D, Casali KR, Schaan BD. Inspiratory muscle loading: a new approach for lowering glucose levels and glucose variability in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2015;32(9):1255-1257.
19. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:c332.
20. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR, Paggi A, Tatsch M, Azevedo MJ. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 1997;20(4):516-519.
21. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Heart rate changes in diabetes mellitus. *Lancet*. 1981;1(8213):183-186.
22. Society ATSER. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(4):518-624.
23. Dall'Ago P, Chiappa GR, Guths H, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(4):757-763.
24. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):719-727.
25. Hameed UA, Manzar D, Raza S, Shareef MY, Hussain ME. Resistance Training Leads to Clinically Meaningful Improvements in Control of Glycemia and Muscular Strength in Untrained Middle-aged Patients with type 2 Diabetes Mellitus. *N Am J Med Sci*. 2012;4(8):336-343.
26. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;147(6):357-369.

27. Botton CE, Umpierre D, Rech A, et al. Effects of resistance training on neuromuscular parameters in elderly with type 2 diabetes mellitus: A randomized clinical trial. *Exp Gerontol.* 2018;113:141-149.
28. Boniol M, Dragomir M, Autier P, Boyle P. Physical activity and change in fasting glucose and HbA1c: a quantitative meta-analysis of randomized trials. *Acta Diabetol.* 2017;54(11):983-991.
29. Umpierre D, Ribeiro PA, Schaan BD, Ribeiro JP. Volume of supervised exercise training impacts glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review with meta-regression analysis. *Diabetologia.* 2013;56(2):242-251.
30. Lee J, Kim D, Kim C. Resistance Training for Glycemic Control, Muscular Strength, and Lean Body Mass in Old Type 2 Diabetic Patients: A Meta-Analysis. *Diabetes Ther.* 2017;8(3):459-473.
31. Mavros Y, Kay S, Anderberg KA, et al. Changes in insulin resistance and HbA1c are related to exercise-mediated changes in body composition in older adults with type 2 diabetes: interim outcomes from the GREAT2DO trial. *Diabetes Care.* 2013;36(8):2372-2379.
32. Jang JE, Cho Y, Lee BW, Shin ES, Lee SH. Effectiveness of Exercise Intervention in Reducing Body Weight and Glycosylated Hemoglobin Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Korea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Metab J.* 2018.
33. Way KL, Hackett DA, Baker MK, Johnson NA. The Effect of Regular Exercise on Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Metab J.* 2016;40(4):253-271.
34. Richter EA, Hargreaves M. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiol Rev.* 2013;93(3):993-1017.
35. O'Gorman DJ, Karlsson HK, McQuaid S, et al. Exercise training increases insulin-stimulated glucose disposal and GLUT4 (SLC2A4) protein content in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2006;49(12):2983-2992.
36. Bruells CS, Maes K, Rossaint R, et al. Prolonged mechanical ventilation alters the expression pattern of angio-neogenetic factors in a pre-clinical rat model. *PLoS One.* 2013;8(8):e70524.
37. Huber K, Petzold J, Rehfeldt C, Ender K, Fiedler I. Muscle energy metabolism: structural and functional features in different types of porcine striated muscles. *J Muscle Res Cell Motil.* 2007;28(4-5):249-258.

38. Bhandari A, Xia Y, Cortright R, Dohm GL, Bazy AR. Effect of respiratory muscle training on GLUT-4 in the sheep diaphragm. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(8):1406-1411.
39. Bolton CF, Grand'Maison F, Parkes A, Shkrum M. Needle electromyography of the diaphragm. *Muscle Nerve.* 1992;15(6):678-681.
40. Meznaric M, Cvetko E. Size and Proportions of Slow-Twitch and Fast-Twitch Muscle Fibers in Human Costal Diaphragm. *Biomed Res Int.* 2016;2016:5946520.
41. Podnar S, Resman-Gaspersic A. Quantitative motor unit potential analysis in the diaphragm: a normative study. *Muscle Nerve.* 2008;37(4):518-521.
42. Ferreira JB, Plentz RD, Stein C, Casali KR, Arena R, Lago PD. Inspiratory muscle training reduces blood pressure and sympathetic activity in hypertensive patients: a randomized controlled trial. *Int J Cardiol.* 2013;166(1):61-67.
43. Zeren M, Demir R, Yigit Z, Gurses HN. Effects of inspiratory muscle training on pulmonary function, respiratory muscle strength and functional capacity in patients with atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2016;30(12):1165-1174.
44. Klein OL, Krishnan JA, Glick S, Smith LJ. Systematic review of the association between lung function and Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2010;27(9):977-987.
45. Sadek Z, Salami A, Joumaa WH, Awada C, Ahmaidi S, Ramadan W. Best mode of inspiratory muscle training in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(16):1691-1701.

**Table 1:** Baseline characteristics of participants.

<b>Characteristics</b>	<b>Total sample (n=30)</b>	<b>P- IMT (n=15)</b>	<b>IMT (n=15)</b>	<b>P</b>
<b>Age (years)</b>	59.6 ± 10.7	59.6 ± 12.3	59.5 ± 9.2	0.987
<b>Male</b>	8 (26.7)	4 (26.7)	4 (26.7)	1
<b>Duration of diabetes (years)</b>	9 (5-12.7)	9 (6-12)	10 (5-15)	0.884
<b>BMI (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	27.7 ± 3.2	27.0 ± 3.1	28.5 ± 3.2	0.205
<b>Abdominal circumference (cm)</b>	97.2 ± 12.3	95.9 ± 11.9	98.5 ± 12.9	0.571
<b>SBP (mmHg)</b>	134.2±22.3	133.7±23.8	134.8±21.4	0.896
<b>DBP (mmHg)</b>	81.3±14.1	79.6 ±15.0	83.11±13.3	0.509
<b>Heart rate (bpm)</b>	77.2 ± 10.0	77.8 ± 11.5	76.6 ± 8.7	0.750
<b>Autonomic neuropathy*</b>	5 (16.7)	2 (13.3)	3 (20.0)	1
<b>Medications</b>				
Metformin	26 (86.6)	12 (80.0)	14 (93.3)	0.224
Sulfonylureas	3 (10.0)	1 (6.7)	2 (13.3)	1
Insulin	9 (30.0)	7 (46.6)	2 (13.3)	0.109
ACE inhibitors	7 (23.3)	2 (13.3)	5 (33.3)	0.390
Beta blockers	1(3.3)	1 (6.6)	0 (0)	1
Statins	10 (33.3)	5 (33.3)	5 (33.3)	1
Anticoagulants	3 (10.0)	1 (6.7)	2 (13.3)	1
Diuretics	4 (13.3)	1 (6.7)	3 (20.0)	0.598
AR blocker	10 (33.3)	6 (40.0)	4 (26.7)	0.700
<b>Laboratory characteristics</b>				
GFR (ml/min)	87.3 ± 19.3	86.8 ± 21.8	87.8 ± 17.2	0.897
High albuminuria **	13 (43.3)	6 (40)	7(46.7)	1
<b>IPAQ</b>				0.160
Insufficiently active	2 (6.7)	2 (13.3)	0	
Sufficiently active	20 (66.7)	10 (66.7)	10(66.7)	
Very active	8 (26.7)	3 (20.0)	5 (33.3)	

P-IMT: placebo inspiratory muscle training; IMT: inspiratory muscle training; BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; ACE: angiotensin converting enzyme; AR: angiotensin II receptor; GFR: estimated glomerular filtration rate calculated by the MDRD equation; IPAQ: International Physical Activity Questionnaire (long form). Continuous variables are expressed as mean  $\pm$  standard deviation or median (interquartile range (p25-p75)). Categorical variables are expressed as number (%). Comparisons (P-IMT vs. IMT) were tested by Pearson's  $\chi^2$  test, Fisher's exact test, Student t test or Mann-Whitney test. \*Autonomic neuropathy, defined by the Ewing tests, when two or more abnormal tests were present. \*\*High albuminuria, defined by values  $> 17$  mg/L.

**Table 2:** Glucose control at baseline, 8 and 12 weeks of intervention.

<b>Intention-to-treat analysis</b>									
	<b>P-IMT (n:15)</b>			<b>IMT (n:15)</b>			<b>P</b>	<b>P</b>	<b>P</b>
	<b>0</b>	<b>8</b>	<b>12</b>	<b>0</b>	<b>8</b>	<b>12</b>	<b>group</b>	<b>time</b>	<b>interaction</b>
<b>Primary Outcomes</b>									
Glycemia (mg/dL)	178.4 ± 16.6	190.8 ± 14.6	186.1 ± 16.3	185.2 ± 12.3	176.1 ± 10.1	164.8 ± 11.4	0.55	0.68	0.23
HbA1c (%)	8.4 ± 0.2	8.7 ± 0.3	8.7 ± 0.3	8.4 ± 0.2	8.1 ± 0.2	8.1 ± 0.2	0.13	0.13	0.93
<b>Per protocol analysis</b>									
	<b>P-IMT (n:13)</b>			<b>IMT (n:11)</b>			<b>P</b>	<b>P</b>	<b>P</b>
	<b>0</b>	<b>8</b>	<b>12</b>	<b>0</b>	<b>8</b>	<b>12</b>	<b>group</b>	<b>time</b>	<b>interaction</b>
<b>Primary Outcomes</b>									
Glycemia (mg/dL)	167.1 ± 16.1	184.4 ± 15	179.8 ± 16.6	190.2 ± 16	170.0 ± 11.4*	175.2 ± 12.9	0.39	0.97	0.01
HbA1c (%)	8.8 ± 0.2	8.6 ± 0.3	8.7 ± 0.3	8.8 ± 0.2	8.3 ± 0.3	8.2 ± 0.3	0.41	0.28	0.87

Parameters were evaluated in the baseline (0), after 8 weeks and 12 weeks of muscle respiratory training. P-IMT: placebo inspiratory muscle training; IMT: inspiratory muscle training; HbA1c: glycosylated hemoglobin. Data are expressed as mean and SE (standard error). Comparisons were tested by generalized estimating equations (GEE) with Bonferroni correction. \*p<0.05 vs. baseline.

**Table 3:** Respiratory muscle strength , endurance test and pulmonary function (secondary outcomes) at baseline, 8 and 12 weeks of intervention.

	Intention to treat analysis						
	P-IMT (n:15)		IMT (n:15)		P group	P Time	P interaction
	0	12	0	12			
<b>Respiratory muscle strength</b>							
MIP (cm H <sub>2</sub> O)	100.0 ± 5.1	105.9 ± 5.0	89.2 ± 5.1	106.2 ± 4.0	0.33	0.003	0.15
MIP (% predicted)	111.9 ± 5.2	121.0 ± 6.2	103.0 ± 5.3	124.0 ± 4.6	0.65	0.001	0.17
MEP (cm H <sub>2</sub> O)	115.3 ± 4.3	111.4 ± 5.2	114.9 ± 7.4	110.4 ± 4.0	0.92	0.20	0.89
MEP (% predicted)	128.5 ± 4.3	125.1 ± 6.5	129.9 ± 7.5	125.7 ± 5.4	0.89	0.29	0.91
<b>Endurance Test</b>							
Inspiratory muscle endurance (%)	59.3 ± 2.5	57.2 ± 2.8	56 ± 2.0	61.4 ± 2.6*	0.89	0.27	0.01
Endurance time (s)	285 ± 38.0	240.8 ± 39.9	317.1 ± 41.1	398.2 ± 59.5	0.07	0.61	0.09
<b>Pulmonary Function</b>							
FEV1 (% predicted)	95.9 ± 2.8	92.9 ± 2.9	89.2 ± 3.9	87.1 ± 3.9	0.19	0.01	0.67
FVC (% predicted)	93.9 ± 2.7	92.5 ± 2.8	88.7 ± 2.8	83.3 ± 3.2	0.65	0.01	0.17
FEV1/FVC (% predicted)	102.3 ± 1.6	101.4 ± 1.4	99.8 ± 2.6	101.3 ± 2.7	0.63	0.80	0.42
PEF (% predicted)	86.1 ± 3.6	88.6 ± 3.9	81.4 ± 5	81.7 ± 5.6	0.35	0.49	0.60

<i>Per protocol analysis</i>							
	<b>P-IMT (n:13)</b>		<b>IMT (n:11)</b>		<b>P</b>	<b>P</b>	<b>P</b>
	<b>0</b>	12	0	12	group	Time	interaction
<b>Respiratory muscle strength</b>							
MIP (cm H <sub>2</sub> O)	98.8 ± 5.3	105.0 ± 5.1	90.4 ± 4.2	104.2 ± 3.5	0.49	0.005	0.47
MIP (% predicted)	108.4 ± 5.3	119.7 ± 6.3	105.3 ± 5.4	121.2 ± 4.3	0.89	0.003	0.61
MEP (cm H <sub>2</sub> O)	115.2 ± 4.9	111.5 ± 5.4	111.5 ± 6.3	108.5 ± 3.5	0.61	0.29	0.91
MEP (% predicted)	128.6 ± 4.7	125.1 ± 6.7	129.4 ± 7.3	124.6 ± 5.3	0.98	0.29	0.85
<b>Endurance Test</b>							
Inspiratory muscle endurance (%)	58.4 ± 2.3	56.7 ± 2.8	54.5 ± 1.5	61.6 ± 2.7*	0.87	0.06	0.003
Endurance time (s)	305.0 ± 37.8	250.6 ± 39.0	325.9 ± 51.0	441.1 ± 61.7*	0.05	0.45	0.037
<b>Pulmonary Function</b>							
FEV1 (% predicted)	95.3 ± 3.1	90.0 ± 4.9	92.4 ± 3.2	87.5 ± 4.7	0.37	0.008	0.83
FVC (% predicted)	94.3 ± 3.0	92.8 ± 3.1	91.9 ± 3.4	84.7 ± 3.6	0.23	0.002	0.04
FEV1/FVC (% predicted)	101.5 ± 1.7	100.9 ± 1.5	97.8 ± 3.2	100.8 ± 3.2	0.56	0.46	0.28
PEF (% predicted)	84.5 ± 3.6	87.0 ± 3.8	83.5 ± 6.5	82.1 ± 7.1	0.69	0.81	0.36

Parameters were evaluated in the baseline (0) and after 12 weeks of muscle respiratory training. P-IMT: placebo inspiratory muscle training; IMT: inspiratory muscle training; MIP: maximal inspiratory pressure; FEV1: forced expiratory volume in 1 second; FVC: forced vital capacity; PEF: peak expiratory flow. Data are expressed as mean and SE (standard error). Comparisons were tested by generalized estimating equations (GEE) with Bonferroni correction. \*p<0.05 vs. baseline

Figure 1

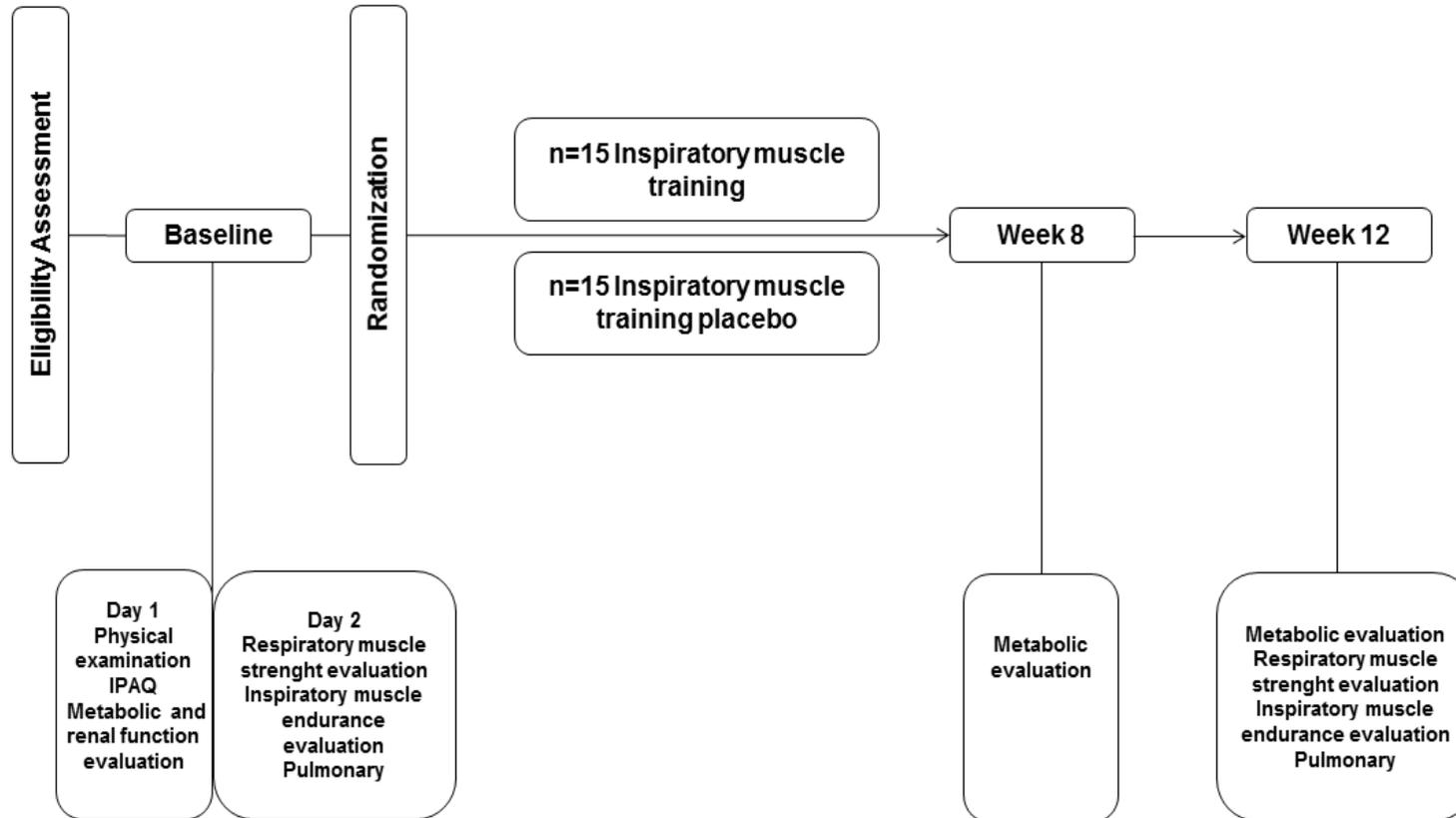
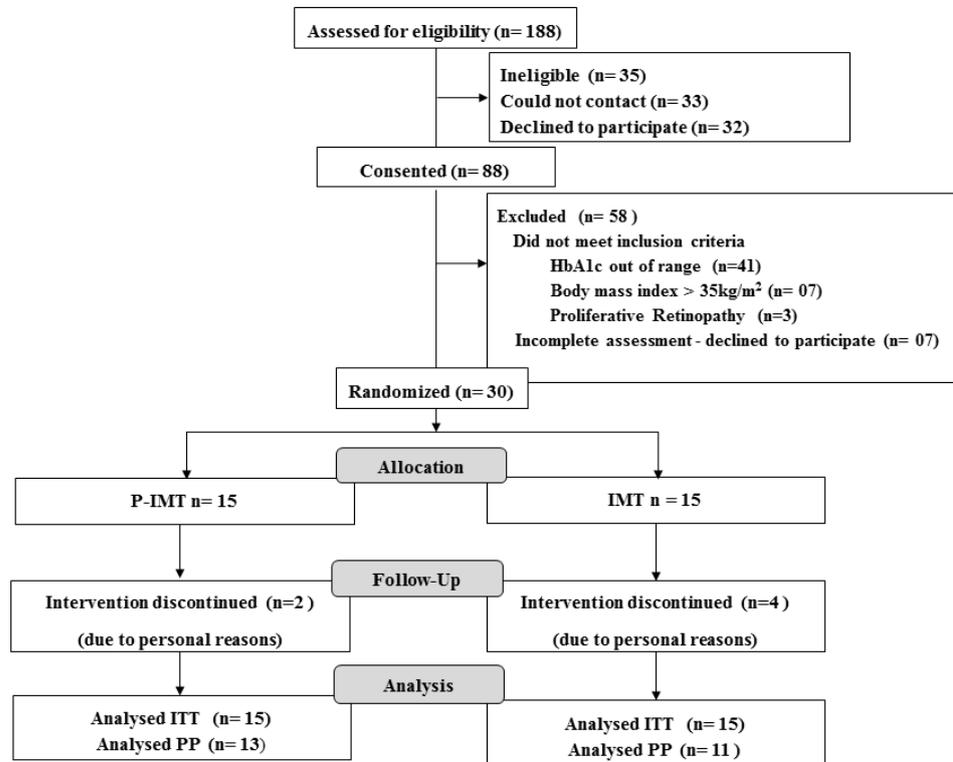


Figure 1: Study design. IPAQ: international long-form physical activity questionnaire; Ewing test: diagnostic of cardiovascular autonomic neuropathy; metabolic evolution: glucose and HbA1c, renal function: creatinine and albuminuria;

Figure 2



P-IMT: placebo inspiratory muscle training; IMT: inspiratory muscle training; ITT: intention-to-treat; PP: per protocol

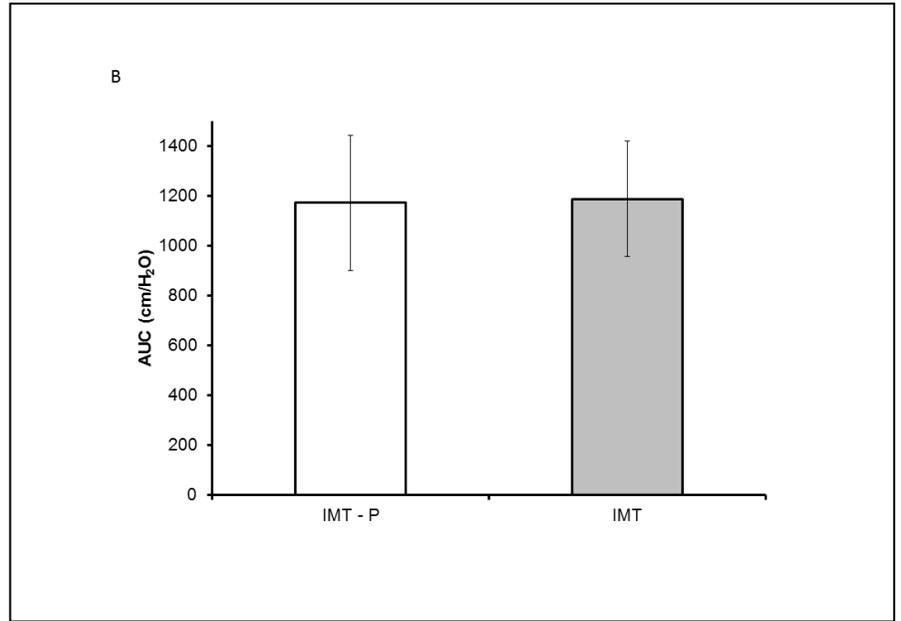
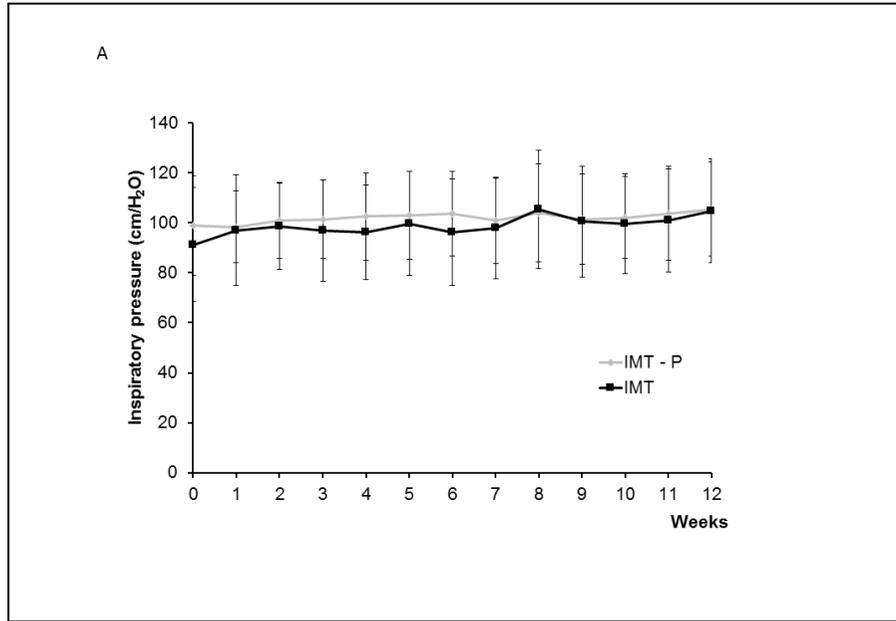


Figure 3: Inspiratory pressure at baseline (0), and 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 and 12 weeks during inspiratory muscular training (Panel A). Incremental area under the curves (AUC) (Panel B) . Data are presented as means and SD.

## **CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O treinamento muscular inspiratório com carga de 30% da P<sub>I</sub>max não foi capaz de melhorar o controle glicêmico ao compará-lo com a carga de 2% da P<sub>I</sub>max, assim como não houve melhora da força muscular respiratória e função pulmonar. No entanto, o treinamento muscular inspiratório foi capaz de melhorar a resistência muscular inspiratória.

É possível que os resultados negativos encontrados se devam á necessidade de instituir treinamento com maior intensidade ou duração, ou que a amostra em estudo seja expandida.

## ANEXO 1



## QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA

Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Idade : \_\_\_\_\_ Sexo: F ( ) M ( ). Você trabalha de forma remunerada: ( ) Sim ( ) Não.

Quantas horas você trabalha por dia: \_\_\_\_\_

Quantos anos completos você estudou: \_\_\_\_\_

De forma geral sua saúde está:

( ) Excelente ( ) Muito boa ( ) Boa ( ) Regular ( ) Ruim

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana **última semana**. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são MUITO importantes. Por favor, responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação!

Para responder as questões lembre que:

- Atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO mais forte que o normal
- Atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal

### SEÇÃO 1- ATIVIDADE FÍSICA NO TRABALHO

Esta seção inclui as atividades que você faz no seu serviço, que incluem trabalho remunerado ou voluntário, as atividades na escola ou faculdade e outro tipo de trabalho não remunerado fora da sua casa. **NÃO** incluir trabalho não remunerado que você faz na sua casa como tarefas domésticas, cuidar do jardim e da casa ou tomar conta da sua família. Estas serão incluídas na seção 3.

**1a.** Atualmente você trabalha ou faz trabalho voluntário fora de sua casa?

( ) Sim ( ) Não – Caso você responda não **Vá para seção 2: Transporte**

As próximas questões são em relação a toda a atividade física que você fez na **última semana** como parte do seu trabalho remunerado ou não remunerado. **NÃO** inclua o transporte para o trabalho. Pense unicamente nas atividades que você faz por **pelo menos 10 minutos contínuos**:

**1b.** Em quantos dias de uma semana normal você **anda**, durante **pelo menos 10 minutos contínuos**, **como parte do seu trabalho**? Por favor, **NÃO** inclua o andar como forma de transporte para ir ou voltar do trabalho.

\_\_\_\_\_ dias por SEMANA ( ) nenhum - **Vá para a seção 2 - Transporte.**

**1c.** Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** caminhando **como parte do seu trabalho**?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

1d. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **moderadas**, por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como carregar pesos leves **como parte do seu trabalho**?

\_\_\_\_\_ dias por SEMANA ( ) nenhum - **Vá para a questão 1f**

1e. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades moderadas **como parte do seu trabalho**?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

1f. Em quantos dias de uma semana normal você gasta fazendo atividades **vigorosas**, por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como trabalho de construção pesada, carregar grandes pesos, trabalhar com enxada, escavar ou subir escadas **como parte do seu trabalho**:

\_\_\_\_\_ dias por SEMANA ( ) nenhum - **Vá para a questão 2a.**

1g. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades físicas vigorosas **como parte do seu trabalho**?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

## SEÇÃO 2 - ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE

Estas questões se referem à forma típica como você se desloca de um lugar para outro, incluindo seu trabalho, escola, cinema, lojas e outros.

2a. O quanto você andou na ultima semana de carro, ônibus, metrô ou trem?

\_\_\_\_\_ dias por SEMANA ( ) nenhum - **Vá para questão 2c**

2b. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA andando de carro, ônibus, metrô ou trem**?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

Agora pense **somente** em relação a caminhar ou pedalar para ir de um lugar a outro na ultima semana.

2c. Em quantos dias da ultima semana você andou de bicicleta por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua o pedalar por lazer ou exercício)

\_\_\_\_\_ dias por SEMANA ( ) Nenhum - **Vá para a questão 2e.**

2d. Nos dias que você pedala quanto tempo no total você pedala **POR DIA** para ir de um lugar para outro?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

2e. Em quantos dias da ultima semana você caminhou por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercício)

\_\_\_\_\_ dias por SEMANA ( ) Nenhum - **Vá para a Seção 3.**

2f. Quando você caminha para ir de um lugar para outro quanto tempo **POR DIA** você gasta? (**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercício)

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

### SEÇÃO 3 – ATIVIDADE FÍSICA EM CASA: TRABALHO, TAREFAS DOMÉSTICAS E CUIDAR DA FAMÍLIA.

Esta parte inclui as atividades físicas que você fez na última semana na sua casa e ao redor da sua casa, por exemplo, trabalho em casa, cuidar do jardim, cuidar do quintal, trabalho de manutenção da casa ou para cuidar da sua família. Novamente pense *somente* naquelas atividades físicas que você faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**.

- 3a. Em quantos dias da última semana você fez atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer, rastelar **no jardim ou quintal**.

\_\_\_\_\_ dias por **SEMANA**                      ( ) Nenhum - **Vá para questão 3b.**

- 3b. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo no total você gasta **POR DIA** fazendo essas atividades moderadas **no jardim ou no quintal**?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

- 3c. Em quantos dias da última semana você fez atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer ou limpar o chão **dentro da sua casa**.

\_\_\_\_\_ dias por **SEMANA**                      ( ) Nenhum - **Vá para questão 3d.**

- 3d. Nos dias que você faz este tipo de atividades moderadas **dentro da sua casa** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

- 3e. Em quantos dias da última semana você fez atividades físicas **vigorosas no jardim ou quintal** por pelo menos 10 minutos como carpir, lavar o quintal, esfregar o chão:

\_\_\_\_\_ dias por **SEMANA**                      ( ) Nenhum - **Vá para a seção 4.**

- 3f. Nos dias que você faz este tipo de atividades vigorosas **no quintal ou jardim** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

### SEÇÃO 4- ATIVIDADES FÍSICAS DE RECREAÇÃO, ESPORTE, EXERCÍCIO E DE LAZER.

Esta seção se refere às atividades físicas que você fez na última semana unicamente por recreação, esporte, exercício ou lazer. Novamente pense *somente* nas atividades físicas que faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**. Por favor, **NÃO** inclua atividades que você já tenha citado.

- 4a. **Sem contar qualquer caminhada que você tenha citado anteriormente**, em quantos dias da última semana você caminhou **por pelo menos 10 minutos contínuos no seu tempo livre**?

\_\_\_\_\_ dias por **SEMANA**                      ( ) Nenhum - **Vá para questão 4b**

- 4b. Nos dias em que você caminha **no seu tempo livre**, quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

- 4c. Em quantos dias da última semana você fez atividades **moderadas no seu tempo livre** por pelo menos 10 minutos, como pedalar ou nadar a velocidade regular, jogar bola, vôlei, basquete, tênis :

\_\_\_\_\_ dias por **SEMANA** ( ) Nenhum - **Vá para questão 4d.**

- 4d.** Nos dias em que você faz estas atividades moderadas **no seu tempo livre** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

- 4e.** Em quantos dias da ultima semana você fez atividades **vigorosas no seu tempo livre** por pelo menos 10 minutos, como correr, fazer aeróbicos, nadar rápido, pedalar rápido ou fazer Jogging:

\_\_\_\_\_ dias por **SEMANA** ( ) Nenhum - **Vá para seção 5.**

- 4f.** Nos dias em que você faz estas atividades vigorosas **no seu tempo livre** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

### **SEÇÃO 5 - TEMPO GASTO SENTADO**

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

- 5a.** Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

- 5b.** Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana**?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

**CENTRO COORDENADOR DO IPAQ NO BRASIL– CELAFISCS -INFORMAÇÕES  
ANÁLISE, CLASSIFICAÇÃO E COMPARAÇÃO DE RESULTADOS NO BRASIL**

**011-42298980 ou 42299643. celafiscs@celafiscs.com.br**

**www.celafiscs.com.br IPAQ Internacional: [www.ipaq.ki.se](http://www.ipaq.ki.se)**

## APÊNDICE 1

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### **Projeto: Efeito do treinamento muscular inspiratório sobre o controle glicêmico no diabetes tipo 2. Ensaio clínico randomizado**

O(a) senhor(a) está sendo convidado(a) para participar de um estudo a respeito dos efeitos do treinamento dos músculos inspiratórios sobre o nível da glicose (quantidade de açúcar no sangue) com diabetes mellitus tipo 2. Para tanto, o(a) senhor(a) deverá comparecer ao Hospital de Clínicas, em três dias diferentes, para realizar as avaliações, que terão a duração de aproximadamente 1 hora e 30 minutos. Além disso, deverá comparecer, uma vez por semana, durante 1 hora, para o ajuste da carga para a realização do treinamento.

A partir do momento em que o (a) senhor (a) aceitar participar do estudo e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido, será realizado as avaliações iniciais, descritos logo abaixo.

Inicialmente, o (a) senhor (a) irá realizar uma avaliação clínica, exame físico e coleta de sangue e urina (a coleta de sangue será realizada em 3 momentos da pesquisa: 1) avaliação laboratorial inicial, 2) na oitava semana de treinamento muscular inspiratório e 3) ao término do treinamento (décima segunda semana)).

No segundo dia, o (a) senhor(a) realizará o exame de fundo de olho com dilatação da pupila.

Posteriormente será feito alguns testes que fazem parte da avaliação inicial, os quais são descritos logo abaixo:

#### - Avaliação do comprometimento do pulmão

Será realizado 3 testes diferentes com o objetivo de avaliar o volume de ar que entra e sai do seu pulmão, a força que o (a) senhor (a) tem nos músculos da respiração e o quanto o (a) senhor (a) é capaz de resistir com a sua inspiração (puxar o ar) uma carga que é aumentada progressivamente.

Estes testes têm a duração total de aproximadamente 1 hora e 30 minutos e são realizados através de um bucal onde o (a) senhor (a) irá respirar, ou seja, inspirar e expirar (soltar o ar) de modo diferente para cada teste, de acordo como demonstrado pelo profissional da saúde.

#### - Avaliação do comprometimento do seu sistema nervoso autônomo

Essa avaliação é composta por 5 testes que serão realizados em um único turno (pela manhã ou a tarde) um após o outro, totalizando o tempo máximo de 50 minutos.

Durante os testes o (a) senhor (a) permanecerá com o eletrocardiograma e será monitorado tanto a frequência cardíaca quanto a pressão arterial. Será solicitado, em momentos diferentes, para o (a) senhor (a) ficar em pé, realizar respirações profundas, assoprar um bucal e apertar um aparelho com a mão conforme será mostrado antes de cada teste.

Após as avaliações será realizado um sorteio, através de um computador, para determinar o tipo de carga que os participantes irão utilizar durante o treinamento dos músculos respiratórios.

#### - Intervenção

O senhor (a) virá ao HCPA pela manhã, onde será ensinado a realizar o exercício dos músculos da respiração de maneira correta, através de demonstrações práticas pelo fisioterapeuta. Após esse momento será feito um sorteio para determinar qual a carga (carga de intensidade moderada de 30% ou carga de baixa intensidade de 2%) que o senhor (a) vai utilizar durante as 12 semanas de treinamento sem ter o conhecimento de qual das duas cargas está usando (isso é importante porque dependendo da carga o senhor (a) pode se motivar ou se desmotivar a fazer os exercícios e para evitar esta situação ninguém saberá da carga).

O senhor (a) realizará o treinamento em casa com duração de 30 minutos por dia, 7 vezes por semana e anotará no diário do paciente a data, hora e tempo de exercício. Durante as semanas de treinamento o senhor (a) comparecerá no HCPA uma vez por semana para o ajuste da carga e para esclarecer qualquer dúvida que o senhor (a) tiver.

Ao final das 8 semanas o senhor (a) realizará, novamente, a coleta de hemoglobina glicada, glicose e teste de força muscular ventilatória. Ao finalizar as 12 semanas serão repetidos a coleta de hemoglobina glicada, glicose e teste da força muscular ventilatória e, ainda, serão feitos avaliação da função pulmonar e teste de resistência muscular inspiratória.

-Riscos e Desconfortos: O senhor (a) poderá ter dor e mancha roxa na pele no local em que foi feita a coleta de sangue. Após o exame de fundo de olho, o(a) senhor(a) poderá ter sensibilidade à luz e dificuldade de visão, devido à dilatação da pupila. Esses sintomas desaparecerão gradualmente. No decorrer dos testes pulmonares o (a) senhor (a) poderá sentir tontura. O (a) senhor (a) também poderá sentir tontura durante o treinamento muscular inspiratório realizado em casa. Qualquer dúvida ou sensação de desconforto no momento da realização do exercício, para a melhor segurança do (a) senhor (a) será disponibilizado o telefone de contato de um membro da equipe.

Em todos os testes o (a) senhor (a) estará acompanhado de um profissional da área da saúde e qualquer intercorrência que houver o socorro será imediato.

-Benefícios Esperados: O senhor (a) se beneficiará ao participar desse estudo, por estar ciente do seu estado de saúde através de todos os testes que serão realizados. Além disso, os resultados dos exames serão entregues ao senhor (a). A realização desse estudo trará o esclarecimento se o treinamento dos músculos respiratórios reduz os níveis de glicose (açúcar no sangue), demonstrando ser uma nova alternativa de exercício para indivíduos com diabetes.

-Responsabilidades dos Pesquisadores: A participação do (a) senhor (a) é totalmente voluntária. O (a) senhor (a) poderá recusar a participar da pesquisa ou poderá retirar o seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem nenhum prejuízo do seu vínculo com a instituição. O (a) senhor (a) não terá nenhum custo com os procedimentos envolvidos na pesquisa. A identidade de todos os participantes deste estudo será preservada e mantida em sigilo. O Termo de Consentimento será entregue em duas vias, ficando uma via com o (a) senhor (a) ou seu representante legal e outra com o pesquisador responsável.

-Contato com o Pesquisador: Caso o senhor (a) tenha alguma dúvida sobre este estudo ou acredite estar sendo prejudicado de alguma forma, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável pela pesquisa, Dra. Beatriz D'Agord Schaan, através do telefone: (51) 33597640 ou para o comitê de ética em pesquisa (CEP) do Hospital de

Clínicas: (051) 33598304. O horário de funcionamento do CEP é de segunda á sexta das 8:00 até as 17:00.

Declaro que, após ter tido o conhecimento de como funciona o projeto pelo pesquisador e de ter entendido o que me foi explicado, concordo em participar do presente estudo.

Porto Alegre, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do voluntário ou representante legal

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador

\_\_\_\_\_  
Nome do responsável legal

\_\_\_\_\_  
Assinatura do representante legal

\_\_\_\_\_  
Nome do pesquisador

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador

## APÊNDICE 2

## ANAMNESE

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nº \_\_\_\_\_

Nome paciente \_\_\_\_\_

**Critérios de exclusão** (Se o paciente responder “**Sim**” para qualquer uma das perguntas abaixo, está automaticamente excluído da pesquisa).

Idade < 30 anos ( ) Sim ( ) Não

Tabagismo ( ) Sim ( ) Não

Realiza Exercício Físico ( ) Sim ( ) Não

Doença Pulmonar (DPOC e história de asma induzida pelo exercício) ( ) Sim ( ) Não

Gestantes ( ) Sim ( ) Não

Incluído ( ) Excluído ( )

Endereço \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_

Estado civil:

( ) casado ( ) solteiro

Telefone (residencial / celular

/outro): \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Sexo: ( ) Masculino ( ) Feminino

Escolaridade: \_\_\_\_\_ anos de estudo completados.

Tempo de DM:

### Medidas Hemodinâmicas

Pressão arterial: 1° \_\_\_\_\_ mmHg m 2° \_\_\_\_\_ mmHg  
3° \_\_\_\_\_ mmHg

Média das 3 medidas de PA \_\_\_\_\_ mmHg Freqüência cardíaca: \_\_\_\_\_ bpm

Peso: \_\_\_\_\_ Kg Altura: \_\_\_\_\_ m IMC: \_\_\_\_\_ Kg/m<sup>2</sup>

Circunferência abdominal \_\_\_\_\_ cm

### Exames

Hb1Ac: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Glicemia de jejum: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Microalbuminúria: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Creatinina: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Teste de Ewing: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Espirometria: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Depuração (Clearance) creatinina: Resultado: \_\_\_\_\_ >30ml/min: ( ) Não ( )

Sim

Taxa de filtração glomerular estimada pela creatinina (eTFG)

### Medicações em uso

Medicamento: \_\_\_\_\_

Posologia: \_\_\_\_\_ Dose: \_\_\_\_\_

Observações gerais:

---

---

---

---

## APÊNDICE 3





