

# **PROJETO DE PESQUISA DOUTORADO**

## **TÍTULO:**

### **AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBICO NA CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA**

Pesquisador principal: Luciano Fonseca Lemos de Oliveira

Pesquisadores colaboradores: Manoel Otávio da Costa Rocha

Daniele A. Gomes Pereira

Maria do Carmo Pereira Nunes

Lilian Paula de Souza

Henrique Silveira da Costa

Pesquisadores responsável pelos pacientes: Maria do Carmo Pereira Nunes

Aluno de Pós-graduação: Igor Lucas Geraldo Izalino de Almeida

## RESUMO

A doença de Chagas é uma condição prevalente em várias regiões do Brasil e da América Latina e apresenta evolução clínica bifásica, com as fases aguda e crônica. Apesar da alta mortalidade e morbidade da doença, a fisiopatogênese da cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) ainda não é totalmente compreendida. Acredita-se que o dano miocárdico crônico ocorra principalmente devido a parasitismo persistente e de baixa intensidade pelo *Trypanosoma cruzi* nas células miocárdicas e a agressão das células não parasitadas por reações auto-imunes, que causam uma resposta inflamatória exacerbada. Além desses mecanismos centrais, são ainda reconhecidos 2 outros mecanismos auxiliares de lesão ou ampliação do dano tissular: os distúrbios da microcirculação coronária e a denervação autonômica. Entretanto, atualmente o tratamento da CCC é baseado no controle dos sintomas e redução da progressão da doença. Por outro lado, sabe-se que o treinamento físico aeróbico (TFA) promove benefícios sobre a função e perfusão miocárdica, sobre o balanço autonômico, capacidade funcional e qualidade de vida em pacientes com outras cardiomiopatias. Dessa forma, esse projeto levanta a hipótese de que o treinamento físico promove benefícios nos principais eixos fisiopatogênicos envolvidos na progressão da doença. OBJETIVO: AVALIAR os efeitos de um programa de treinamento físico semi-supervisionado sobre a capacidade funcional de pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica. Como desfechos secundários, serão avaliados os efeitos sobre a função cardíaca em repouso e esforço, o balanço autonômico e a qualidade de vida. CASUÍSTICA E MÉTODOS: Estudo clínico prospectivo, longitudinal, de intervenção terapêutica através do treinamento físico aeróbico, randomizado e controlado. O desfecho primário será a capacidade funcional observada pelo teste cardiopulmonar (consumo de oxigênio máximo) e pelo Shuttle. Os pacientes incluídos no estudo serão submetidos à avaliação basal que incluirá: exame clínico, Eletrocardiograma de 12 derivações, Ecocardiograma 2D-Doppler transtorácico em repouso e esforço, avaliação autonômica através da variabilidade de frequência cardíaca, questionário de qualidade de vida (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire). Os pacientes realizarão ainda avaliações da capacidade funcional por Teste Cardiopulmonar, *Glittre ADL test*, teste de sentar e levantar, *shuttle walk test* e avaliação da força pela preensão palmar. A seguir, os pacientes serão randomizados em dois grupos. O grupo controle será submetido ao tratamento convencional incluindo orientações sobre educação em saúde, porém serão orientados a evitarem a prática regular de exercício

físico. O grupo intervenção será submetido ao programa de treinamento físico semi-supervisionado por três meses. Ao final dos três meses de reabilitação cardiovascular semi-supervisionada os pacientes serão submetidos novamente aos exames. ANÁLISE ESTATÍSTICA: O cálculo da amostra foi realizado para detectar diferenças no consumo pico de oxigênio ( $VO_2$  pico), estimando-se a necessidade de 34 participantes para um poder de 90%. Os testes estatísticos específicos a serem empregados na análise de diferenças entre os grupos e entre as variáveis estudadas pré e pós tratamento serão definidos após coleta inicial de dados e estabelecimento do padrão de distribuição das variáveis analisadas (normal ou não normal).

## INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DC), também conhecida como tripanossomíase americana, foi descoberta em 1909 pelo médico brasileiro Carlos Chagas (1). É uma infecção causada pelo parasita *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), transmitida principalmente por vetores triatomíneos, sendo os principais o *Triatoma infestans*, *Triatoma dimidiata* e *Rhodnius prolixus* (2). A doença é conhecida como um sério problema de saúde pública em países endêmicos e não endêmicos, com cerca de 6 a 7 milhões de casos ao redor do mundo, levando a alta morbidade e mortalidade (3).

Essa patologia apresenta duas fases bem distintas: a fase aguda e a fase crônica. A fase aguda é de duração curta, 1 a 3 meses e, destaca-se por uma reação inflamatória localizada no ponto da inoculação, além de manifestações cardiovasculares derivadas de uma intensa reação inflamatória no coração, secundária ao parasitismo das fibras cardíacas por ninhos da forma amastigota do *T. cruzi*. Na fase crônica, de longa duração, a doença pode ser assintomática (forma indeterminada da doença) ou apresentar o desenvolvimento de complicações digestivas e/ou cardíacas. Enquanto a forma digestiva acomete cerca de 10% dos pacientes, as complicações cardíacas são as mais graves e atingem cerca de 30 % dos casos de indivíduos chagásicos (4).

No que se refere a fase mais grave da doença, a cardiomiopatia chagásica crônica (CCC), mesmo apresentando alta prevalência, importância clínica e epidemiológica, a sua fisiopatogenia ainda não é completamente compreendida (5). O aspecto mais intrigante da história natural desta forma de cardiomiopatia dilatada é o longo tempo, cerca de 2-3 décadas, de aparente aquiescência clínica que se interpõe entre a infecção inicial (fase

aguda) e sua fase crônica, caracterizada por uma miocardiopatia dilatada com manifestação de insuficiência cardíaca (IC), arritmias cardíacas, eventos tromboembólicos e morte súbita (6). As lesões histopatológicas nesta fase, compreendem uma miocardite focal difusa, com infiltrado predominante de células mononucleares, destruição de miofibras e fibrose intersticial, com parasitismo de fibras cardíacas de muito baixa intensidade ou indetectável (7).

Particularmente desafiadora é a caracterização dos mecanismos lesivos envolvidos nesta lenta progressão da disfunção miocárdica ou a rápida eclosão da agressão miocárdica, na fase crônica da doença. Dois mecanismos fisiopatogênicos centrais têm sido aventados para explicar o desenvolvimento da lesão miocárdica crônica da CCC: agressão miocárdica dependente do parasitismo persistente e de baixa intensidade no tecido cardíaco (8) e lesão miocárdica por resposta inflamatória exacerbada, mediada por mecanismos de autoimunidade, alimentada pelo parasitismo persistente (9).

Além desses mecanismos centrais, são ainda reconhecidos dois outros mecanismos auxiliares de lesão ou ampliação do dano tissular: a deservação autonômica (10) e os distúrbios da microcirculação coronária, com consequente isquemia e lesão miocárdicas (11, 12). Esta última, por sua vez, tem ganhado particular destaque considerando que um percentual elevado de pacientes com CCC apresentam dor torácica (13) e alterações da perfusão miocárdica (14, 15) associadas à progressão da disfunção ventricular esquerda (16). Tais resultados sugerem que a isquemia miocárdica participe da gênese da lesão miocárdica progressiva.

Como consequências de todos os mecanismos expostos nos parágrafos acima, a CCC é uma doença potencialmente letal, debilitante e que leva a uma importante redução da capacidade funcional, inclusive em pacientes na fase indeterminada da doença (17, 18). Atualmente, sabe-se que o tratamento da CCC é baseado no controle dos sintomas e redução da progressão da doença (19).

Contudo, pequenos trabalhos têm demonstrado benefício da reabilitação cardiovascular em pacientes com CCC sobre o bem estar, capacidade funcional, balanço autonômico, força da musculatura respiratória e qualidade de vida (20-23). Em adição, trabalhos recentes demonstraram melhora da perfusão miocárdica em pacientes com isquemia microvascular primária (24) e em pacientes portadores de cardiomiopatia dilatada (25). No entanto, nenhum trabalho prévio avaliou os efeitos do treinamento físico sobre a perfusão miocárdica em pacientes com CCC.

Dessa forma, esse projeto levanta a hipótese de que o treinamento físico promove benefícios em um dos principais eixos fisiopatogênicos (alteração da perfusão miocárdica) envolvidos na progressão da doença. Além disso, a melhora da perfusão miocárdica pode refletir em benefícios sobre a função miocárdica, atividade simpática cardíaca, capacidade funcional e consequentemente, sobre a qualidade de vida desses pacientes.

## **OBJETIVOS**

Avaliar os efeitos de um programa de treinamento físico semi-supervisionado de 12 semanas na capacidade funcional de pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica (CCC).

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Avaliar o impacto da intervenção nos desfechos co-primários: consumo pico de oxigênio ( $\text{VO}_2$  pico) no Teste de Esforço Cardiopulmonar (TECP) e distância percorrida no Incremental Shuttle Walk Test (ISWT).
2. Analisar os efeitos do treinamento sobre a função cardíaca em repouso e durante o esforço, por meio do ecocardiograma de estresse, com foco na reserva contrátil (variação do strain longitudinal global), hipertensão pulmonar dinâmica (variação da PSAP), função do ventrículo direito (TAPSE) e dissincronismo ventricular.
3. Investigar as mudanças na modulação autonômica cardíaca por meio da variabilidade da frequência cardíaca (VFC).
4. Medir os efeitos do programa na força muscular periférica, resistência e no desempenho funcional em atividades da vida diária.
5. Avaliar o impacto da intervenção na qualidade de vida percebida pelos pacientes (MLHFQ).

## **METODOLOGIA**

### **- Delineamento Geral do Estudo**

Trata-se de estudo clínico prospectivo, de intervenção terapêutica, por meio de um treinamento físico aeróbico, randomizado e controlado que será realizado após a devida aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, conforme determinado na resolução número 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde.

Os pacientes incluídos no estudo serão submetidos à avaliação basal que incluirá: exame clínico, eletrocardiograma de 12 derivações, ecocardiograma 2D-Doppler transtorácico em repouso e no esforço, avaliação autonômica através da variabilidade da frequência cardíaca e questionário de qualidade de vida (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire). Os pacientes realizarão ainda avaliações de força, resistência muscular e da capacidade funcional por teste cardiopulmonar, *shuttle Walk test*, *Glittre ADL test*, teste de sentar e levantar de 1 minuto, teste de preensão palmar.

A seguir, os pacientes serão randomizados e submetidos ao grupo de intervenção ou ao grupo controle. Ao final de doze semanas de intervenção os pacientes serão submetidos novamente aos exames supracitados.

### **- Critérios de inclusão**

Os pacientes serão recrutados a partir da população já atendida no ambulatório especializado de Doença de Chagas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, localizado no Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecto-Parasitárias – CTR/DIP Orestes Diniz, coordenado pelo Prof. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha.

Devido ao número de participantes necessários e visando abranger a população estudada em áreas endêmicas e não endêmicas, surgiu a necessidade de agregarmos duas instituições ao estudo. São elas: Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), no qual será coordenado pelo professor/pesquisador Luciano Fonseca Lemos de Oliveira e a Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM), coordenado pelo professor/pesquisador Henrique Silveira Costa. Nessas instituições, somente serão realizados o teste cardiopulmonar, *Glittre ADL test* e a intervenção considerando a disponibilidade de infraestrutura e variáveis de interesse das referidas instituições.

O estudo incluirá pacientes com diagnóstico de doença de Chagas confirmado por dois testes sorológicos distintos (imunofluorescência indireta, ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) ou hemaglutinação), exibindo alterações típicas da mobilidade

sistólica segmentar ou global do ventrículo esquerdo no ecocardiograma transtorácico, ou alterações eletrocardiográficas que caracterizem comprometimento miocárdico crônico pela doença. Os participantes do estudo deverão apresentar função sistólica ventricular esquerda preservada ou com redução leve ( $FEVE \geq 40\%$ ), e poderão exibir sintomas leves de insuficiência cardíaca (Classe Funcional I ou II da NYHA).

#### ***- Critérios de exclusão***

Serão excluídos os pacientes exibindo outra etiologia para disfunção miocárdica, como alcoolismo, infarto miocárdico prévio, doença arterial coronária conhecida, uso de cardiotóxicos ou de drogas ilícitas, miocardiopatia periparto, valvopatia primária e doença do pericárdio. Também serão excluídos portadores de comorbidades que comprometam a capacidade funcional, como DPOC grave, hepatopatia grave, colagenose e disfunção tireoidiana não tratada.

Doença arterial coronariana (DAC) deverá ser excluída mediante realização de cateterismo cardíaco naqueles pacientes que apresentarem defeitos perfusionais isquêmicos na cintilografia de perfusão miocárdica e que exibam 3 ou mais fatores de risco para doença arterial coronária aterosclerótica.

Por fim, também serão excluídos indivíduos que apresentarem limitações físicas (ortopédica ou neurológica) ao exercício aeróbico em esteira rolante e/ou caminhada ou contraindicação para a prática de atividade física aeróbica de moderada intensidade.

#### ***- Randomização***

Os participantes que atenderem aos critérios de elegibilidade e assinarem o termo de consentimento livre esclarecido serão submetidos às avaliações basais antes do procedimento de randomização. Para garantir a ocultação da alocação, a randomização para os grupos (grupo intervenção ou grupo de controle) será realizada por um investigador que não esteja envolvido no recrutamento, usando um cronograma de randomização gerado por computador.

#### ***- Grupo Intervenção***

Os pacientes alocados no grupo intervenção realizarão o treinamento físico aeróbico três vezes por semana durante três meses de forma semi-supervisionado: As

sessões supervisionadas (3 atendimentos presenciais, durante 3 meses, 1 vez ao mês.) terão uma fase de aquecimento (10 min), condicionamento (30 min), desaquecimento (5 min), exercícios resistidos de baixa intensidade para membros superiores e inferiores (10 min) e relaxamento (5 min). Outros atendimentos presenciais serão agendados caso seja identificada a necessidade. Além disso, para as sessões não supervisionadas os participantes receberam uma cartilha de exercícios, com foco no treino aeróbico, no qual deverá ser realizada 3 x por semana, em seu domicílio. Os participantes serão instruídos a fazerem caminhada durante 30 minutos. Em seguida, farão os exercícios que estarão na cartilha de orientações, na qual estará descrito e ilustrado exercícios resistidos de baixa intensidade para membros superiores e inferiores, utilizando uma faixa elástica “doada pela equipe de pesquisadores”. A frequência cardíaca (FC) será monitorada pelo cardiofrequencímetro (PolarH10) que estará emprestado ao participante. Ademais, o participante deverá anotar em seu “diário de acompanhamento” os dados da FC obtidos durante seu treinamento. Uma vez na semana, um pesquisador responsável entrará em contato, via telefone, para averiguar se o participante está fazendo os exercícios e esclarecer quaisquer eventuais dúvidas.

#### **- Grupo Controle**

Os participantes alocados ao grupo controle, além do tratamento convencional, receberão orientações gerais sobre orientações em saúde. Os mesmos serão instruídos a não participarem de nenhum programa regular de exercícios, como exercícios em grupo supervisionado. No final do estudo, os pacientes serão convidados a participarem do programa de reabilitação cardiovascular onde realizarão treinamento físico aeróbico três vezes por semana, durante 12 semanas.

#### **- Ecocardiograma**

Exame ecocardiográfico bidimensional convencional será realizado em repouso com o paciente em decúbito lateral com aquisição de projeções convencionais, incluindo aquelas dedicadas a análise de VD e de eixos curtos de VE basal, médio e apical, para futuras análises de torção, e no esforço em decúbito dorsal com a utilização da Ciclo-maca semi-inclinada lateralmente com o participante pedalando até intensidade submáxima (85% da FC atingida no TECP). Aquisição das imagens será guiada pelos traçados eletrocardiográficos disponíveis no equipamento.



As medidas ecocardiográficas serão: 1. Medidas de quantificação cavitária, como recomendadas pela sociedade Americana de ecocardiografia; 2. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) pela regra de Simpson Modificada; 3. Análise subjetiva da mobilidade segmentar de ventrículo esquerdo; 4. Análises de deformidade (“strain”) longitudinal global e segmentar de ventrículos esquerdo e direito; 5. Análises de deformidade (“strain”) radial e circunferencial dos ventrículos esquerdo e direito; 6. Velocidade de onda S de Doppler tecidual em anel tricuspídeo e mitral.

A análise durante o esforço terá como foco a investigação de hipertensão pulmonar dinâmica (pela PSAP), da função do ventrículo direito (pelo TAPSE) e do dissincronismo ventricular, além da quantificação da reserva contrátil pelo strain.

#### ***- Avaliação autonômica***

Para avaliação do balanço autonômico pela variabilidade da frequência cardíaca, um bloco de 15 minutos de intervalo R-R, sem flutuações e mudanças de transientes adquiridos pelo cardiofrequencímetro Polar® RS800, será analisado através do software Kubios HRV 2.0 (26).

Serão estudadas as variáveis no domínio da frequência: HF – reflete a influência do sistema autonômico parassimpático sobre o automatismo cardíaco; LF – reflete a influência do sistema autonômico simpático e parassimpático sobre o automatismo cardíaco; e HF/LF – reflete o balanço simpato/vagal. No domínio do tempo: RMSSD - a média das raízes quadradas das diferenças entre batimentos cardíacos que representa o nível da atividade parassimpática; e SDNN – refletindo a flutuação total da frequência cardíaca.

#### ***- Teste cardiopulmonar***

Este teste será realizado em esteira rolante, segundo um protocolo de esforço crescente e contínuo. As variáveis cardiorrespiratórias serão medidas respiração a respiração, utilizando-se um sistema de medidas metabólicas (Ultima CPX - MedGraphics). Serão registradas a frequência cardíaca, traçado de ECG, frequência respiratória, ventilação pulmonar, consumo de O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub>), produção de CO<sub>2</sub> (VCO<sub>2</sub>), frações expiradas de CO<sub>2</sub> (PET CO<sub>2</sub>) e de O<sub>2</sub> (PET O<sub>2</sub>). Serão calculados o quociente de trocas respiratórias (RER), equivalentes ventilatórios (VE/VO<sub>2</sub>, VE/VCO<sub>2</sub>).

Os pacientes deverão realizar o esforço aplicado até a exaustão física ou até o aparecimento de critérios ergoespirométricos de interrupção do teste. Será utilizada a

Escala de Percepção de Esforço de Borg modificada após o teste para se obter o índice de esforço percebido pelo paciente.

#### ***- Shuttle Walk Test***

O SWT é um teste submáximo e reprodutível, frequentemente utilizado para avaliação e acompanhamento da capacidade funcional de indivíduos com diversas condições de saúde. O teste será realizado de acordo com a padronização do estudo pioneiro de Singh et al. Resumidamente, o paciente será orientado a caminhar em um corredor plano de 10 metros, com aumentos progressivos de cadência ditados por sinais sonoros. O teste possui 12 níveis de intensidade e será interrompido quando o paciente não for capaz de manter o ritmo estabelecido pelo áudio por duas vezes seguidas ou quando apresentar sinais ou sintomas que contraindiquem a manutenção do teste. Para o estudo, a variável de interesse será a distância percorrida.

#### ***- Teste de preensão palmar***

A força de preensão manual é definida como uma medida de força denominada como isométrica, em que o indivíduo irá aplicar determinado grau de força em um objeto imóvel, para que o mesmo entre em movimento. No presente estudo será utilizado o dinamômetro Jamar, no qual é descrito na literatura como sendo o mais eficiente na mensuração da força de aperto na preensão palmar. O participante será orientado quanto ao posicionamento para realização do teste e realizará 3 medidas, com período de descanso entre as tentativas. Para o estudo será atribuído a maior medida feita pelo participante.

#### ***- Teste de sentar e levantar de 1 minuto***

O teste será realizado em um solo plano e não escorregadio. O paciente estará sem vestimentas que possam restringir-lhe a mobilidade, descalço e sem meias. O teste será realizado em uma cadeira sem braço e o paciente deverá sentar no centro da cadeira, com a coluna ereta, pés separados numa distância equivalente à largura do ombro e braços cruzados sobre o tórax. Será solicitado a levantar-se e sentar-se o mais rápido possível, por 1 minuto ininterrupto, com comando verbal no início e final do teste. Para o estudo, a variável de interesse será o número de repetições que o participante conseguir realizar.

#### ***- Glittre ADL***

Nesse teste, os indivíduos serão orientados a carregarem uma mochila contendo um peso de 2,5 Kg (mulheres) ou 5 kg (homens). Inicialmente, sentados em uma cadeira, são instruídos a se levantar e andar por um corredor de 10 metros, passando por uma escada, que se encontra na metade desse corredor, até chegar a uma estante com três níveis. O indivíduo deve mover três pesos, de um quilograma (Kg) cada, a partir da prateleira superior (nível da cintura escapular) para a prateleira mais baixa (nível da cintura pélvica) e, depois, para o chão. A seguir, deve realizar a sequência inversa, até retornar os pesos para a posição inicial. Então, o indivíduo retorna até se assentar na cadeira e reinicia o percurso. O teste termina quando o indivíduo completa cinco percursos completos. O participante é instruído a realizar o teste o mais rápido possível. É permitido descanso durante o teste; entretanto, é orientado o retorno o mais rápido possível. Não é dado nenhum estímulo verbal durante a realização do teste e o resultado principal é o tempo gasto para finalizá-lo

#### ***- Questionário de qualidade de vida - Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire***

A qualidade de vida relacionada à saúde dos participantes será avaliada pelo emprego do Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLWHFQ), na versão traduzida e validada em língua portuguesa. O questionário será aplicado por membro da equipe treinado na obtenção de informações sobre qualidade de vida e no uso do MLWHFQ. O questionário é composto por 21 itens, que devem ser respondidos utilizando escala de zero a 5, na qual zero significa que a doença não impediu o paciente de viver como ele queria e 5 significa que a doença o impediu demais de viver como ele gostaria. As perguntas presentes no questionário contemplavam três dimensões relacionadas às limitações que a insuficiência cardíaca gera na vida do paciente: limitações físicas (que se associavam à dispneia e à fadiga), aspectos emocionais e aspectos sociais.

#### ***- Desfechos***

O desfecho primário será a avaliação da capacidade funcional observada pelo teste cardiopulmonar (consumo de oxigênio máximo) e pelo Shuttle a partir da proposta de reabilitação semi-supervisionada.

Os desfechos secundários serão organizados pelas seguintes categorias:

- Função Cardíaca (Ecocardiografia de Repouso e Estresse): Alterações na função sistólica global (Fração de Ejeção do VE e strain longitudinal global) e regional (strain segmentar). Adicionalmente, serão avaliadas as respostas ao esforço, incluindo a reserva contrátil, a pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP), a excursão sistólica do plano do anel tricúspide (TAPSE) e o dissincronismo ventricular.
- Modulação Autonômica: Alterações nos índices da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) nos domínios do tempo (RMSSD, SDNN) e da frequência (bandas LF, HF e razão LF/HF).
- Parâmetros de Exercício Submáximo: Alterações no consumo de oxigênio no limiar anaeróbio (LA) e na eficiência ventilatória (VE/VCO<sub>2</sub> slope) obtidos no TECP.
- Força Muscular e Desempenho Funcional:
  - Força de preensão manual (força global).
  - Número de repetições no teste de sentar e levantar de 1 minuto (força e resistência de membros inferiores).
  - Tempo para completar o Glittre ADL Test (desempenho em atividades da vida diária).
- Qualidade de Vida: Alteração no escore total e por domínios do Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ).

#### ***- Tamanho da amostra e análise estatística***

O tamanho da amostra foi calculado com base em estudo prévio com pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica que utilizou a intervenção mais semelhante possível. Dessa forma, consideramos o VO<sub>2</sub> após a intervenção (grupo controle = 13±4,5 ml/kg/min, grupo intervenção = 19,4±5,5 ml/kg/min)(27). Considerando um alfa bicaudal igual a  $\alpha=0,05$ , um poder de 90% e uma perda amostral de 30%, objetivou-se a inclusão mínima de 34 pacientes (17 pacientes por grupo). O cálculo amostral foi realizado mediante uso de [www.openepi.com](http://www.openepi.com). A alocação aleatória para os grupos de intervenção será feita pelo método de randomização por blocos com estratificação por sexo e FEVE (> ou < do que 50%).

A distribuição dos dados será avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis contínuas com distribuição normal serão expressas como média  $\pm$  desvio padrão, enquanto as não normais serão apresentadas como mediana e intervalo interquartil. Para avaliar os efeitos da intervenção ao longo do tempo, será utilizada a ANOVA de medidas repetidas para modelos mistos, considerando o grupo (intervenção vs. controle), o tempo (avaliação basal vs. 12 semanas) e a interação entre eles como efeitos fixos, e os participantes como efeito aleatório. As variáveis categóricas serão analisadas com o Teste Exato de Fisher. Todas as análises seguirão o princípio de intenção de tratar e serão realizadas utilizando os programas GraphPad Prism e IBM SPSS, com o nível de significância estabelecido em  $p < 0,05$ .

**- CRONOGRAMA**

[illegible]

## **-REFERÊNCIAS**

1. Chagas C. Nova tripanozomíase humana: estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. 1909;1:159-218.
2. Rassi Jr A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. The Lancet. 2010;375(9723):1388-402.
3. Cucunuba ZM, Okuwoga O, Basanez MG, Nouvellet P. Increased mortality attributed to Chagas disease: a systematic review and meta-analysis. Parasit Vectors. 2016;9(1):42.
4. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simoes MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. Circulation. 2007;115(9):1109-23.
5. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. Lancet Infect Dis. 2001;1(2):92-100.
6. Nunes MC, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. J Am Coll Cardiol. 2013;62(9):767-76.
7. Higuchi ML, De Moraes CF, Pereira Barreto AC, Lopes EA, Stolf N, Bellotti G, et al. The role of active myocarditis in the development of heart failure in chronic Chagas' disease: a study based on endomyocardial biopsies. Clin Cardiol. 1987;10(11):665-70.
8. Benvenuti LA, Roggerio A, Freitas HF, Mansur AJ, Fiorelli A, Higuchi ML. Chronic American trypanosomiasis: parasite persistence in endomyocardial biopsies is associated with high-grade myocarditis. Ann Trop Med Parasitol. 2008;102(6):481-7.
9. Borges DC, Araujo NM, Cardoso CR, Lazo Chica JE. Different parasite inocula determine the modulation of the immune response and outcome of experimental *Trypanosoma cruzi* infection. Immunology. 2013;138(2):145-56.
10. Koberle F. Chagas' disease and Chagas' syndromes: the pathology of American trypanosomiasis. Adv Parasitol. 1968;6:63-116.
11. Rossi MA. Microvascular changes as a cause of chronic cardiomyopathy in Chagas' disease. Am Heart J. 1990;120(1):233-6.
12. Marin-Neto JA, Simoes MV, Rassi Junior A. Pathogenesis of chronic Chagas cardiomyopathy: the role of coronary microvascular derangements. Rev Soc Bras Med Trop. 2013;46(5):536-41.
13. Bestetti RB, Restini CB. Precordial chest pain in patients with chronic Chagas disease. Int J Cardiol. 2014;176(2):309-14.
14. Marin-Neto JA, Marzullo P, Marcassa C, Gallo Junior L, Maciel BC, Bellina CR, et al. Myocardial perfusion abnormalities in chronic Chagas' disease as detected by thallium-201 scintigraphy. Am J Cardiol. 1992;69(8):780-4.
15. Simoes MV, Pintya AO, Bromberg-Marin G, Sarabanda AV, Antloga CM, Pazin-Filho A, et al. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2000;86(9):975-81.
16. Hiss FC, Lascala TF, Maciel BC, Marin-Neto JA, Simoes MV. Changes in myocardial perfusion correlate with deterioration of left ventricular systolic function in chronic Chagas' cardiomyopathy. JACC Cardiovasc Imaging. 2009;2(2):164-72.
17. Costa HS, Lima MMO, Costa F, Chaves AT, Nunes MCP, Figueiredo PHS, et al. Reduced functional capacity in patients with Chagas disease: a systematic review with meta-analysis. Rev Soc Bras Med Trop. 2018;51(4):421-6.
18. Oliveira FP, Pedrosa RC, Giannella-Neto A. Gas exchange during exercise in different evolutionary stages of chronic Chagas' heart disease. Arq Bras Cardiol. 2000;75(6):481-98.
19. Dias JCP, Ramos Jr. AN, Gontijo ED, Luquetti A, Shikanai-Yasuda MA, Coura JR, et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. Epidemiologia e Serviços de Saúde. 2016;25:7-86.
20. Lima MM, Rocha MO, Nunes MC, Sousa L, Costa HS, Alencar MC, et al. A randomized trial of the effects of exercise training in Chagas cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2010;12(8):866-73.

21. Fialho PH, Tura BR, Sousa AS, Oliveira CR, Soares CC, Oliveira JR, et al. Effects of an exercise program on the functional capacity of patients with chronic Chagas' heart disease, evaluated by cardiopulmonary testing. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012;45(2):220-4.
22. Nascimento BR, Lima MM, Nunes Mdo C, Alencar MC, Costa HS, Pinto Filho MM, et al. Effects of exercise training on heart rate variability in Chagas heart disease. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(3):201-8.
23. Mediano MFF, Mendes F, Pinto VLM, Silva PSD, Hasslocher-Moreno AM, Sousa AS. Reassessment of quality of life domains in patients with compensated Chagas heart failure after participating in a cardiac rehabilitation program. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017;50(3):404-7.
24. de Carvalho EE, Santi GL, Crescencio JC, de Oliveira LF, dos Reis DC, Figueiredo AB, et al. Pilot study testing the effect of physical training over the myocardial perfusion and quality of life in patients with primary microvascular angina. *J Nucl Cardiol.* 2015;22(1):130-7.
25. Simões MV, Carvalho, E. E. V., Crescencio, J. C., Tanaka, D. M., Oliveira, L. F. L., Schwartzmann, P. V., Bertini, C. Q., Schmidt, A., Gallo-Junior, L. G., Marin-Neto, J. A. Physical training reduces microvascular ischemia and improves left ventricular systolic function in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy and microvascular dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(S1).
26. Tarvainen MP, Niskanen JP, Lipponen JA, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Kubios HRV--heart rate variability analysis software. *Comput Methods Programs Biomed.* 2014;113(1):210-20.
27. de Souza Nogueira Sardinha Mendes F, Mediano MFF, de Castro ESFC, da Silva PS, Carneiro FM, de Holanda MT, et al. Effect of Physical Exercise Training in Patients With Chagas Heart Disease (from the PEACH STUDY). *Am J Cardiol.* 2020;125(9):1413-20.