

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
MESTRADO ACADÊMICO
PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS INFECCIOSAS**

CLARA PINTO DINIZ

**AVALIAÇÃO DE FORÇA E RESISTÊNCIA MUSCULAR
INSPIRATÓRIA EM PACIENTES COM CARDIOPATIA CHAGÁSICA
CRÔNICA**

Rio de Janeiro

2022

CLARA PINTO DINIZ

**AVALIAÇÃO DE FORÇA E RESISTÊNCIA MUSCULAR
INSPIRATÓRIA EM PACIENTES COM CARDIOPATIA CHAGÁSICA
CRÔNICA**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação, modalidade Mestrado Acadêmico em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas para obtenção do título de mestre.

Orientadora: Prof. Dra. Andréa Silvestre de Sousa
Coorientadora: Prof. Dra. Flavia Mazzoli da Rocha

Rio de janeiro

2022

Pinto Diniz, Clara.

AVALIAÇÃO DE FORÇA E RESISTÊNCIA MUSCULAR INSPIRATÓRIA
EM PACIENTES COM CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA / Clara Pinto
Diniz. - Rio de Janeiro, 2022.

67 f.; il.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro
Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2022.

Orientadora: Andréa Silvestre de Sousa.

Co-orientadora: Flavia Mazzoli da Rocha.

Bibliografia: f. 51-56

1. Força muscular inspiratória. 2. Resistência muscular inspiratória. 3.
Doença de Chagas. 4. Cardiopatia chagásica crônica.. I. Título.

CLARA PINTO DINIZ

**AVALIAÇÃO DE FORÇA E RESISTÊNCIA MUSCULAR
INSPIRATÓRIA EM PACIENTES COM CARDIOPATIA CHAGÁSICA
CRÔNICA**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação, modalidade Mestrado Acadêmico em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas para obtenção do título de mestre.

Orientadora: Prof. Dra. Andréa Silvestre de Sousa
Coorientadora: Prof. Dra. Flavia Mazzoli da Rocha

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Luiz Fernando Rodrigues Junior
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO

Prof. Dr. Mauro Felipe Felix Mediano
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – Fiocruz

Prof. Dra. Ana Carolina de Azevedo Carvalho
Instituto Federal de Educação do Rio de Janeiro – IFRJ

Aos meus queridos filhos, Pedro e Maria,
minhas fontes de inspiração diária.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço ao Programa de Pós-graduação Stricto sensu do INI/ Fiocruz pelo acolhimento e oportunidade de aprendizado.

A realização desta pesquisa foi possível graças ao apoio de diversas pessoas, a quem devo minha eterna gratidão. Agradeço especialmente à minha querida família por todo amor, compreensão e apoio nesse período. Ao meu marido que me inspira e incentiva.

À minha querida amiga Joelma, que desempenhou um papel de extrema importância neste trabalho pois seu auxílio no cuidado com meus filhos permitiu-me estudar.

Agradeço à orientadora, Prof. Andréa Silvestre de Sousa, pela condução e incentivo nesse período e a todos os membros da equipe do Laboratório de pesquisa clínica em doença de Chagas pelo companheirismo e acolhimento. Estendo meus agradecimentos aos queridos pacientes do ambulatório de Cardiologia, tão generosos em participar da pesquisa, sempre preocupados em manifestar o quão bem cuidados são nessa Instituição, da qual tenho orgulho de ter feito parte.

Destaco minha gratidão à minha coorientadora, Prof. Flavia Mazzoli da Rocha, pela amizade, paciência e generosidade em compartilhar seu conhecimento. Seu papel foi fundamental para a realização desse sonho.

DINIZ, C. **Avaliação de força e resistência muscular inspiratória em pacientes com cardiopatia chagásica crônica.** 2022. 67 f. Dissertação (Mestrado em Pesquisa Clínica) – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2022.

RESUMO

Introdução: A força muscular inspiratória (FMI) aparece reduzida em pacientes com cardiopatia chagásica crônica (CCC) e insuficiência cardíaca (IC) mas poucos estudos comparam a FMI e resistência muscular inspiratória (RMI) nas fases iniciais e tardia na CCC. **Objetivo:** Comparar a FMI e a RMI em indivíduos com CCC, com e sem insuficiência cardíaca. **Métodos:** Neste estudo transversal, 30 voluntários adultos com CCC, ambos os sexos, acompanhados num centro de referência foram divididos em grupos, CC (sem IC; n=15) e IC (com IC; n=15). Foram avaliados FMI pela pressão inspiratória máxima (P_Imax), RMI por teste incremental (P_{th}max) e de carga constante (T_{Lim}), força muscular periférica (FMP) por dinamometria manual e o nível de atividade física pelo questionário Internacional de Atividade Física - Forma Curta (IPAQ-SF). Foram considerados reduzidos valores de FMI e RMI quando P_Imax predita < 70% e relação P_{th}max/P_Imax < 75%, respectivamente. A comparação das medianas entre os grupos CC e IC foi realizada por meio do teste de Mann-Whitney, as frequências por meio do teste exato de Fisher e associações pelas regressões linear e logística. As análises foram realizadas no software Stata 13.0, sendo considerado nível de significância p ≤ 0,05. **Resultados:** O grupo IC apresentou FEVE pior (39% vs 62%; p < 0,001) e IPAQ-SF menor (p = 0,013) em relação ao CC. Não foram observadas diferenças significativas nas variáveis de força e resistência musculares inspiratórias entre os grupos. A redução da FMI foi mais frequente no grupo IC do que no grupo CC (46,7% vs 13,5%; p = 0,050) e ambos os grupos apresentaram altas frequências de redução da RMI (93,3% CC vs 100,0% CI). A presença de insuficiência cardíaca aumentou em 7 vezes a chance de redução da FMI em relação ao grupo CC (OR = 7,47; p = 0,030). **Conclusão:** Este estudo sugere que a insuficiência cardíaca é um preditor de FMI em pacientes com cardiopatia chagásica, e que a redução do RMI já está presente na fase inicial da CC, assim como na fase avançada.

Palavras-chave: Força muscular inspiratória; Resistência muscular inspiratória; Doença de Chagas; Cardiopatia chagásica crônica.

DINIZ, C. **Inspiratory muscle strength and endurance in patients with chronic Chagas heart disease**. 2022. 67 f. Dissertação (Mestrado em Pesquisa Clínica) – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2022.

ABSTRACT

Introduction: Inspiratory muscle strength (IMS) appears to be reduced in subjects with chronic Chagas heart disease (CHD), especially in the presence of heart failure. However, only one study about IMS and inspiratory muscle endurance (IME) in those with CHD without heart failure is available. **Objective:** To compare IMS and IME in subjects with CHD, with and without heart failure. **Methods:** A cross-sectional study with 30 CHD adult patients of both sexes regularly followed at a reference outpatient clinic were recruited. The volunteers were divided into CC group (CHD without heart failure; n=15), and HF group (CHD with heart failure; n=15). We assessed IMS by maximum inspiratory pressure (MIP), IME by incremental (Pthmax) and constant load (TLim) tests, peripheral muscle strength (PMS) by hand dynamometry and physical activity level by International Physical Activity Questionnaire Short Form (IPAQ-SF). Reductions of IMS and IME were considered by values of Predicted MIP < 70% and Pthmax/MIP < 75%, respectively. **Results:** HF group had a median LVEF (p<0.001), and IPAQ-SF (p=0.013) lower than in the CC group. Inspiratory muscle weakness (IMW) was more frequent in HF than in CC group (46.7% vs 13.5%; p=0.050) and both groups had high frequencies of reduced IME (93.3% CC vs 100.0% HF). Linear and logistic regression analysis using heart failure as a dependent variable showed that the presence of heart failure increased the chance of IMW by 7 times compared with the CC group (OR=7.47; p=0.030). **Conclusion:** This study suggests that heart failure is a predictor of IMW in patients with Chagas heart disease, and that reduction of IME is already present in the initial phase of CHD, similarly to the advanced phase.

Keywords: Inspiratory muscle strength; Inspiratory muscle endurance; Chagas disease; Chagas heart disease.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS DO ARTIGO

Figura 1	39
Tabela 1	40
Tabela 2	42
Tabela 3	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<i>T.cruzi</i>	<i>Trypanosoma cruzi</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
MS	Ministério da Saúde
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
ECG	Eletrocardiograma
CCC	Cardiopatía chagásica crônica
IC	Insuficiência cardíaca
FMI	Força muscular inspiratória
INI	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
Grupo CC	Grupo de voluntários sem insuficiência cardíaca
Grupo IC	Grupo de voluntários com insuficiência cardíaca
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FC	Frequência cardíaca
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
SpO ₂	Saturação periférica de oxigênio
FR	Frequência respiratória
PI _{max}	Pressão inspiratória máxima
RMI	Resistência muscular inspiratória
P _{thmax}	Pressão de carga máxima inspiratória
TL _{im}	Tempo tolerado no teste inspiratório de carga constante
FMP	Força muscular periférica
FMPR	Força muscular periférica reduzida
IPAQ-SF	Questionário internacional de atividade física - forma curta
MET	Estimativa do equivalente metabólico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
1.1	FORMAS DE TRANSMISSÃO.....	11
1.2	FASES DA DOENÇA DE CHAGAS	12
1.3	TRATAMENTO ETIOLÓGICO	16
1.4	CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA	16
1.5	FORÇA E RESISTÊNCIA MUSCULAR INSPIRATÓRIAS	18
2	JUSTIFICATIVA	22
3	OBJETIVOS	23
3.1	OBJETIVO GERAL	23
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
4	HIPÓTESE	23
5	METODOLOGIA	24
5.1	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	24
5.2	CÁLCULO AMOSTRAL	24
5.3	COLETA DE DADOS	25
5.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	27
6	RESULTADOS	28
7	CONCLUSÃO	30
8	ARTIGO CIENTÍFICO	31
	REFERÊNCIAS	51
	APÊNDICE A	57
	APÊNDICE B	59
	ANEXO A	60
	ANEXO B	62

1 INTRODUÇÃO

A doença de Chagas, também conhecida como Tripanossomíase americana, se caracteriza por uma infecção parasitária causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*). A clássica transmissão ao ser humano, por via vetorial, acontece durante o repasto sanguíneo de insetos hematófagos (triatomíneos) por meio do contato da mucosa ou da pele lesionada com as fezes contaminadas eliminadas durante sua alimentação. Sua identificação e primeira descrição em humanos datam do início do século XX, quando o médico e pesquisador brasileiro Carlos Ribeiro Justiniano Chagas foi enviado à Minas Gerais para investigar um surto de malária. À época, ele descreveu as características mais relevantes da doença como o vetor, o ciclo do agente etiológico, os hospedeiros, a patologia, as manifestações clínicas, além de medidas profiláticas da doença (CHAGAS, 1909; LIDANI et al., 2019; CHAO et al., 2020; TORRES et al., 2022). A gravidade dos casos pode estar relacionada à cepa infectante, à via de transmissão à presença de comorbidades, assim como exposição prolongada ao *T. cruzi* (CHADALAWADA et al., 2020).

Estima-se que a doença de Chagas atualmente afete cerca de 6 a 7 milhões de pessoas ao redor do mundo. Com a globalização e migração de pessoas infectadas para outros países, estima-se que entre 300 mil e 1 milhão de pessoas com a forma crônica da doença de Chagas vivam nos Estados Unidos da América e 120 mil na Europa, principais áreas não endêmicas com pessoas infectadas pelo *T. cruzi*, tornando a doença um problema mundial de saúde pública (DIAS et al., 2016; LIDANI et al., 2019). Nas Américas, a doença de Chagas, endêmica em 21 países, apresenta incidência anual de 30 mil novos casos, mortalidade de 10 mil casos ao ano e aproximadamente 8 mil recém-nascidos infectados durante a gestação. Adicionalmente, existem 70 milhões de pessoas em risco de serem infectadas pelo protozoário nessa região (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2022; BRASIL, 2022).

No Brasil, estima-se que atualmente exista pelo menos 1 milhão de pessoas infectadas e, embora apresente redução significativa nas taxas de mortalidade, a doença de Chagas permanece entre as quatro maiores causas de morte por doenças infecciosas e parasitárias (BRASIL, 2021). Em território nacional, a doença de Chagas se tornou endêmica predominantemente na zona rural, em áreas de importante vulnerabilidade social, sendo a transmissão vetorial a principal via de contaminação. Com o processo de industrialização do país, uma nova distribuição epidemiológica da doença passou a ser observada, com aumento da prevalência nos centros urbanos (NOYA, 2020).

Atualmente está inserida no grupo das doenças tropicais negligenciadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS), enfermidades endêmicas em populações socioeconomicamente vulneráveis, que apresentam indicadores inaceitáveis além de investimentos reduzidos para pesquisas, produção de medicamentos e controle nos países em desenvolvimento (BRASIL, 2021). Historicamente, indivíduos que vivem sob o risco de infecção no Brasil apresentam condições socioeconômicas desfavoráveis, habitam áreas rurais, pobres e marginalizadas. Adicionalmente, possuem pouco conhecimento sobre sua condição de saúde, com pouco acesso ao diagnóstico e tratamento precoces, e intervenções preventivas (BRASIL, 2022). Pacientes já infectados necessitam de acesso adequado ao sistema de saúde para receber diagnóstico, tratamento e reabilitação, visando prevenir complicações, aumentar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida (SARAIVA et al., 2021).

1.1 FORMAS DE TRANSMISSÃO

A forma de transmissão tradicional da doença de Chagas, a forma vetorial, ao longo do tempo foi a principal via de transmissão da infecção, mas sua incidência vem sistematicamente reduzindo como consequência das ações instituídas pelo Ministério da Saúde para controle vetorial em 1951 e intensificadas em 1975 (DIAS et al., 2016). Trata-se de um estruturado programa de âmbito nacional, com ações educativas da comunidade, melhoria das condições habitacionais, manejo ambiental e, principalmente, controle químico para eliminação dos vetores domiciliados e peridomiciliados, visando à prevenção da transmissão. Mediante as estratégias de controle desenvolvidas, foi concedido ao Brasil, em 2006, a Certificação da Interrupção da Transmissão da Doença de Chagas pelo principal vetor domiciliado do país, *Triatoma infestans* (DIAS, 2007). Ainda assim, muitos indivíduos na fase crônica da doença permanecem demandando assistência, em consequência da elevada taxa de transmissão vetorial ao longo do último século (BRASIL, 2022).

Mais recentemente, a transmissão oral vem sendo descrita pela ingestão de alimentos ou bebidas contaminados com *T. cruzi*, a partir de triatomíneos, suas fezes infectadas ou secreções glandulares de marsupiais. Esta via está frequentemente associada a surtos de contaminação relacionados à manipulação e ingestão de alimentos, como açaí e outros frutos, sendo atualmente considerada como a principal forma de transmissão da doença no Brasil, ocorrendo principalmente na região amazônica (HASSLOCHER-MORENO et al., 2021a).

A transmissão vertical (congenita) ocorre pela via hematogênica transplacentária durante a gestação ou durante o parto de mulheres infectadas, sendo uma via possível de transmissão em áreas endêmicas e não-endêmicas. Devido ao controle da transmissão vetorial e transfusional, esta via tem proporcionalmente aumentado sua relevância, podendo ocorrer em média em 5-10% das crianças nascidas de mães cronicamente infectadas em áreas endêmicas, podendo variar de acordo com a região (CARLIER et al., 2015). Na maioria dos casos, os pacientes apresentam-se assintomáticos e usualmente não recebem diagnóstico e tratamento precoces. Com importante impacto na carga da doença de Chagas, está associada a altos índices de morbimortalidade neonatal, podendo futuramente, se não tratada, evoluir para as formas crônicas da doença de Chagas (MESSENGER; BERN, 2018). Considerando o crescimento de sua relevância e a carência de políticas públicas específicas sobre a triagem pré-natal eficaz e diagnóstico precoce, é considerada uma via de transmissão atualmente negligenciada (CARVALHO et al., 2022).

A transmissão por transfusão de sangue e transplante de tecidos/órgãos foi uma via importante de contaminação em áreas não endêmicas a partir do movimento migratório de indivíduos com doença de Chagas que realizaram doações a bancos de sangue locais. Após a instituição de políticas para vigilância sorológica em 1980, essa via perdeu, de forma gradativa, a importância no Brasil (DIAS et al., 2016; LIU et al., 2020).

A transmissão acidental acontece através do contato da pele lesionada ou de mucosas com material contaminado, tendo casos registrados em diversos contextos, desde acidentes durante ações de busca ativa de triatomíneos domiciliados a acidentes com perfurocortantes e contato com mucosas durante a manipulação de material biológico com parasitos vivos. Os fatores de risco estão relacionados à imperícia durante utilização de equipamentos de proteção individual e execução de protocolos (DIAS et al., 2016).

1.2 FASES DA DOENÇA DE CHAGAS

No Brasil, os casos suspeitos de doença de Chagas na fase aguda são de notificação compulsória e imediata desde janeiro de 2011, segundo a Portaria da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) nº 104, de 25 de janeiro de 2011. O processo de notificação ocorre através do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Entretanto, os casos crônicos só começaram a ser vislumbrados como um evento importante

para a vigilância em escala nacional em 2020, através da Portaria SVS/MS nº 1.061, de 18 de maio de 2020, resultado da luta coletiva contra a invisibilidade dos portadores crônicos (BRASIL, 2020). Embora alguns estados como Goiás e Minas Gerais já tenham iniciado o processo de notificação de forma pioneira e autônoma através do SINAN, a atividade ainda não foi deflagrada em nível nacional, sendo aguardadas as atualizações dos Sistemas de Informação do Ministério da Saúde (inserção da Ficha de Notificação dos casos crônicos no Sistema e-SUS notifica) e treinamento de gestores e profissionais de saúde, o que está sendo previsto para o segundo semestre de 2022. A imprecisão de dados oficiais para os casos crônicos é mais uma face da negligência que permeia a doença de Chagas, limitando a organização de políticas públicas voltadas para o grande contingente de pessoas cronicamente acometidas que necessitam de cuidado longitudinal.

1.2.1 Fase aguda

A fase aguda tem início após exposição ao parasito, com período de incubação que pode variar em torno de 3 dias a 2 semanas, dependendo da forma de transmissão. Nessa fase, a manifestação clínica pode variar entre ausência de sinais/sintomas e presença de febre, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, mal-estar, cefaleia, astenia e hiporexia (CHAGAS, 1909). Os casos de transmissão vetorial clássica podem também apresentar sinais específicos relacionados à picada do triatomíneo, como o sinal de Romaña e o chagoma de inoculação (PÉREZ-MOLINA; MOLINA, 2018).

A alta parasitemia, o intenso processo inflamatório e o dano tecidual aparecem como importantes características dessa fase, podendo causar miocardite, derrame pericárdico, inflamação do trato gastrointestinal, das meninges e dos sistemas nervosos central e periférico. A miocardite na fase aguda é secundária à inflamação e ao dano tecidual direto, com possível comprometimento das quatro câmaras cardíacas e do sistema de condução (NUNES et al., 2018). Essas manifestações mais graves podem acometer 1 a 5% dos indivíduos infectados, com risco de mortalidade de 0,2 a 0,5% (PÉREZ-MOLINA; MOLINA, 2018).

Para o diagnóstico da fase aguda é recomendado o exame parasitológico, que identifica através do exame direto do sangue periférico a presença de *T. cruzi* pela microscopia. O tratamento antiparasitário deve ser instituído imediatamente, independentemente da via de transmissão, assim como nos casos de reativação da infecção crônica em indivíduos

imunossuprimidos (DIAS et al., 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

A fase aguda pode durar de 4 a 8 semanas e a parasitemia se reduz a partir de 90 dias espontaneamente ou mais precocemente como consequência do tratamento etiológico, podendo evoluir para fase crônica, principalmente nos indivíduos não tratados (PÉREZ-MOLINA; MOLINA, 2018).

1.2.2 Fase crônica

Após a infecção aguda, caso o indivíduo não receba o tratamento etiológico, ocorre a progressão para forma crônica indeterminada podendo, após décadas, evoluir para as formas crônicas cardíaca e digestiva. Na fase crônica, o diagnóstico é feito através de dois testes sorológicos, sendo um teste com elevada sensibilidade e outro de alta especificidade, onde ambos são reagentes e/ou exame parasitológico positivo para *T. cruzi* (DIAS et al., 2016).

Cerca de 50% dos indivíduos infectados permanecem na forma crônica indeterminada, com ausência de manifestações clínicas e de critérios diagnósticos para acometimento cardíaco ou digestivo pelos atuais exames de rastreio realizados anualmente na atenção primária (resultados de eletrocardiograma convencional, estudo radiológico de tórax, esôfago e cólon normais) (DIAS et al., 2016; HASSLOCHER-MORENO et al., 2021c).

1.2.2.1 Forma digestiva

As manifestações digestivas da doença de Chagas são menos frequentes e acometem cerca de 10 a 21% dos indivíduos infectados (PÉREZ-MOLINA; MOLINA, 2018). Pode acometer todos os órgãos do trato gastrointestinal, e está relacionada às lesões do sistema nervoso autônomo, com degeneração plexular ou denervação mioentérica, levando à hipertrofia muscular e hiperplasia da mucosa. Como consequência, podem ocorrer alterações anatomo-funcionais das glândulas salivares, do estômago, das vias biliares extra-hepáticas, do duodeno, do intestino delgado e do intestino grosso. Entre os achados clínicos, os mais comuns são megaesôfago e megacólon com consequentes disfagia e constipação, sendo o diagnóstico clínico feito através da busca ativa de sinais e sintomas e por exames complementares de

imagem no rastreio anual (OLIVEIRA et al., 2021). Estas complicações devem ser acompanhadas de forma semelhante aos casos sem doença de Chagas (BRASIL, 2018).

1.2.2.2 Forma cardíaca

Cerca de 30% dos pacientes com sorologia reativa para doença de Chagas evoluem para a forma cardíaca, podendo acontecer raramente, em menos de 10%, após a infecção aguda, ou como progressão, ao longo dos anos, da forma indeterminada (NUNES et al., 2018), sendo descrita como um desequilíbrio de curso lento entre a resposta imunológica do indivíduo e a persistência parasitária (BOCCHI et al., 2017). Considerada como a apresentação clínica mais grave, a cardiopatia chagásica crônica (CCC) é responsável por expressiva morbimortalidade da doença de Chagas (SARAIVA et al., 2021). O diagnóstico ocorre por meio da caracterização de alterações eletrocardiográficas típicas de acometimento cardíaco no eletrocardiograma (ECG) de rotina, com distúrbios de ritmo e/ou condução: taquicardia ventricular não sustentada, bradicardia sinusal (< 40 batimentos por minuto), fibrilação atrial, disfunção do nó sinusal, bloqueios atrioventriculares de segundo e terceiro graus, bloqueios de ramo direito ou de ramo esquerdo de 2º ou 3º graus, batimentos prematuros ventriculares polimorfos ou repetitivos frequentes (> 1 batimento alterado no ECG) e alterações primárias do segmento ST. Alterações não específicas como bradicardia sinusal (> 40 batimentos por minuto), bloqueio atrioventricular de primeiro grau, bloqueio fascicular anterior esquerdo, bloqueio de ramo direito de primeiro grau, segmento QRS com baixa voltagem, batimentos prematuros ventriculares polimorfos isolados e alterações inespecíficas do segmento ST não configuram achados que isoladamente definem a CCC (BIOLO et al., 2010). Anormalidades na contratilidade ventricular como disfunção sistólica segmentar ou global do ventrículo esquerdo podem estar presentes. Em alguns casos, podem ocorrer antes das alterações eletrocardiográficas específicas, podendo ser associadas às alterações inespecíficas do ECG e, por isso, tem sido proposto por alguns autores que a realização de um exame de ecocardiografia seja também realizada no rastreio anual em pacientes na forma indeterminada (SARAIVA et al., 2021).

1.3 TRATAMENTO ETIOLÓGICO

Atualmente, somente as drogas benznidazol e nifurtimox tiveram sua eficácia comprovada no tratamento da fase aguda da doença de Chagas, podendo reduzir o risco de evolução para complicações crônicas e até a cura sorológica em alguns casos (DIAS et al., 2016; PÉREZ-MOLINA et al., 2020). O mais amplamente utilizado e disponível no Brasil é o benznidazol, com menor frequência de eventos adversos quando comparado ao nifurtimox. Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da doença de Chagas (BRASIL, 2018) o tratamento etiológico na fase aguda é recomendado em todos os casos.

Na fase crônica, deve ser avaliado o perfil do indivíduo e a forma da doença. De acordo com a faixa etária e o intervalo de tempo desde a infecção aguda, o tratamento etiológico tem diferentes recomendações pelas incertezas dos benefícios já comprovados cientificamente e o risco de eventos adversos, que podem impactar a qualidade de vida dos pacientes. O tratamento com benznidazol de crianças e adolescentes é recomendado na fase indeterminada, e sugerido em adultos com idade menor de 50 anos. Em adultos com idade maior de 50 anos, não deve ser instituído rotineiramente. Mulheres em idade fértil na fase crônica devem ter o tratamento incentivado, quando realizado antes de gestação, devido ao importante benefício de reduzir a transmissão vertical (BRASIL, 2018). Hasslocher-Moreno et al., (2021b) numa coorte retrospectiva com seguimento de 33 anos, demonstraram que o tratamento com benznidazol foi associado à redução da incidência de progressão para forma cardíaca e redução do risco de eventos cardiovasculares. Entretanto, no tratamento da fase crônica com manifestação cardíaca, o tratamento nas fases iniciais é sugerido, mas pela ausência de evidências que demonstrem benefícios clínicos na fase avançada, não é recomendado (MORILLO et al., 2015; SCHMIDT et al., 2019).

1.4 CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA

A forma cardíaca na fase crônica da doença de Chagas corresponde à apresentação clínica mais grave, afetando cerca de 30% dos pacientes com sorologia reativa, sendo responsável por expressiva morbimortalidade desta enfermidade infecciosa, com importante impacto ocupacional e na saúde pública (BRASIL, 2021; SARAIVA et al., 2021).

Considerando a carga global da cardiopatia chagásica no período de 1990 a 2019, estima-se um total de 7,5 milhões de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade, sendo 9% devido a anos de vida perdidos por morte prematura e 91% relacionados a anos vividos com incapacidade (VOS, 2019).

Os mecanismos determinantes da evolução para a forma cardíaca ainda não foram completamente elucidados, mas quatro principais condições, como disautonomia, distúrbios microvasculares, dano miocárdico parasito-dependente e imunomediado têm sido hipotetizados como sendo, em conjunto, os desencadeadores da cardiopatia chagásica crônica (MARINNETO et al., 2007). Essas alterações podem levar à morte súbita, arritmias complexas, aneurismas ventriculares, eventos cardioembólicos e insuficiência cardíaca (IC) (SARAIVA et al., 2021).

A CCC apresenta prognósticos variados associados aos diferentes estágios da cardiopatia, sendo o grau de disfunção sistólica ventricular esquerda (moderada e grave), avaliado através de ecocardiograma, o principal parâmetro para estimar a sobrevida (XAVIER et al., 2005). Considerando dados diagnósticos, prognósticos e terapêuticos, foi descrita a classificação em 5 subgrupos distintos, todos com alterações eletrocardiográficas típicas, estratificados de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) ou presença de IC: A (FEVE normal, ausência de alterações segmentares), B1 (disfunção sistólica leve, com $FEVE \geq 45\%$ e/ou presença de alterações segmentares), B2 ($FEVE < 45\%$, com ou sem alterações segmentares), estágios iniciais sem apresentar IC; e estágios C (IC compensada) e D (IC refratária) (XAVIER et al., 2005). Esses pacientes geralmente evoluem com fadiga progressiva e dispneia, além de intolerância ao exercício, achados clínicos comuns nessa população (DEL BUONO et al., 2019).

O tratamento medicamentoso da CCC é baseado nas diretrizes de cardiopatias de outras etiologias, com manejo específico para arritmia cardíaca, prevenção de eventos cardioembólicos e manejo da insuficiência cardíaca. O tratamento da IC de etiologia chagásica tem como objetivo reduzir os sintomas, retardar a progressão da disfunção ventricular e prolongar a sobrevida (DIAS et al., 2016). Vale mencionar que estratégias não farmacológicas para tratamento na CCC recomendadas baseiam-se, assim como em cardiopatias de outras etiologias e outras doenças crônicas, em mudança de estilo de vida, aconselhamento nutricional, farmacêutico e reabilitação cardiopulmonar (SARAIVA et al., 2021).

1.5 FORÇA E RESISTÊNCIA MUSCULAR INSPIRATÓRIA

O sistema respiratório é composto pelas vias aéreas superiores, parede torácica, músculos respiratórios, vias aéreas inferiores, vasos sanguíneos pulmonares e suportes nervoso e linfático. Por meio desses órgãos, acontece a respiração pulmonar, que resulta na troca gasosa entre o gás atmosférico e a corrente sanguínea, sustentando o processo de respiração tecidual que acontece a nível celular (WILKINS et al., 2009). O ciclo respiratório acontece em duas fases, sendo fase inspiratória ativa (através da contração da musculatura inspiratória) e a fase expiratória passiva (através da recuperação da energia potencial armazenada no pulmão e no tórax expandidos durante a inspiração) (WILKINS et al., 2009).

A musculatura inspiratória abrange alguns músculos que podem ser ativados durante a ventilação basal e/ou no esforço, sendo o diafragma o principal músculo da inspiração. Envolvida em uma atividade rítmica contínua, a musculatura inspiratória possui fibras resistentes à fadiga e capazes de gerar tensão para aumentar ventilação pulmonar nos momentos de aumento de demanda metabólica (POLLA et al., 2004). O controle da ventilação, automático ou voluntário, e sua adequada resposta frente às demandas metabólicas do indivíduo possibilitam o ajuste da ventilação pulmonar e, conseqüente troca gasosa, garantindo a homeostase. Para isso, essa musculatura deve ser eficaz em superar as forças elásticas e resistivas impostas pelos pulmões e pela caixa torácica que se opõem à insuflação (MACHADO, 2008). De acordo com suas características embriológicas, morfológicas e funcionais, é considerada como musculatura estriada esquelética (MACHADO, 2008), e sua distribuição exata da proporção do tipo de fibra pode diferir de acordo com o músculo analisado, mas já foi descrito existir a predominância de fibras do tipo I, de atividade oxidativa para obtenção de energia e mais resistentes à fadiga, podendo variar entre 55 e 60% do total (POLLA et al., 2004). A função ventilatória pode ser afetada por lesões musculares secundárias às doenças do tecido muscular, impactando negativamente na função das fibras, podendo resultar em dor, fraqueza e fadiga muscular. Essas doenças do tecido muscular, também denominadas como miopatias, podem ser hereditárias ou adquiridas, como nas doenças inflamatórias parasitárias no caso da doença de Chagas e nas doenças sistêmicas crônicas, como na IC (MANRING et al., 2014).

Na doença de Chagas, a miopatia associada à infecção pelo *T. Cruzi* pode acontecer nas fases aguda e crônica como conseqüência do processo inflamatório, causando o aumento do

estresse oxidativo e do nível de citocinas pró-inflamatórias circulantes (MARIN-NETO et al., 2007; REID et al., 2002), gerando miosite da musculatura estriada, degeneração e necrose das fibras musculares com consequente disfunção de contratilidade e atrofia (MARRELI et al., 2020). Em pacientes com doença de Chagas crônica numa fase avançada, foram descritas anormalidades da musculatura esquelética, com maior atividade glicolítica e menos oxidativa com impacto na oferta de oxigênio durante o exercício (MONTES DE OCA et al., 2004), além de apresentar alterações estruturais nas mitocôndrias e em sua atividade enzimática (BÁEZ et al., 2015). Na IC de outras etiologias, a miopatia parece estar relacionada à redução do débito cardíaco, aumento do estresse oxidativo, diminuição da densidade capilar muscular e comprometimento da atividade eletromiográfica (SPIESSHOEFER et al., 2019). Essas alterações secundárias ao processo inflamatório crônico da doença de Chagas e da IC de outras etiologias levam à substituição das fibras tipo I pelas fibras tipo II, à proteólise, que associada à redução da síntese proteica levam ao catabolismo sistêmico, com alterações metabólicas, estruturais e autonômicas nos músculos esqueléticos, resultando em perda de massa muscular, atrofia e disfunção da contratilidade muscular, podendo resultar em redução de resistência e fraqueza muscular inspiratória (PIEPOLI; COATS, 2013; SPIESSHOEFER et al., 2019; MARRELI et al., 2020).

Para que as demandas metabólicas corporais sejam atendidas no repouso e no exercício, é necessário que os sistemas ventilatório, circulatório e periférico estejam em pleno e integrado funcionamento. A adequação da resposta ventilatória a uma determinada carga metabólica, no entanto, está intrinsecamente ligada à capacidade de gerar tensão pela musculatura ventilatória (WASSEMAN et al., 2011; RIBEIRO et al., 2012). O controle da ventilação durante a atividade física é parcialmente regulado pelo ergorreflexo, que possui dois componentes, o mecanorreflexo sendo ativado nos estágios iniciais do exercício pela contração muscular e pelo estiramento tendíneo, e o metaborreflexo ativado por meio do acúmulo de metabólitos durante a atividade muscular. A miopatia secundária à IC está associada ao aumento da sensibilidade ergorreflexa, com resposta exacerbada à atividade física, contribuindo para dispneia ao esforço, fadiga precoce e desequilíbrio simpato-vagal, levando a uma sobrecarga crônica da musculatura ventilatória. Essas manifestações clínicas características da IC podem progredir do esforço para o repouso (DEL BUONO et al., 2019; AIMO et al., 2021). As alterações secundárias ao intenso processo inflamatório da doença de Chagas associadas às alterações metabólicas da IC podem contribuir para o dano muscular esquelético e, conseqüentemente, para redução da capacidade

de gerar tensão e resistir à fadiga, sendo de grande importância avaliar força e resistência muscular inspiratória nessa população.

A pressão inspiratória máxima estática (P_Imax) tem sido considerada uma ferramenta simples, prática e bem tolerada para avaliação da força muscular inspiratória global e como triagem para identificar pacientes com fraqueza muscular, sendo a manobra mais amplamente utilizada no ambiente clínico. A avaliação consiste na medida de força da inspiração máxima sustentada por 1 a 2 s, com a via aérea ocluída e a glote aberta (manobra de Mueller). Nesta manobra, a pressão na boca reflete a pressão alveolar, representando a pressão gerada em todo o sistema respiratório (ZIN W.A; MILIC-EMILI J., 1998). Deve ser realizada idealmente a partir do volume residual, pela melhor relação comprimento-tensão da musculatura ventilatória (ATS/ERS, 2002).

A fraqueza muscular inspiratória já foi descrita como valor inferior a -80 cmH₂O (ATS/ERS, 2002), considerado um limite prático para excluir fraqueza muscular inspiratória clinicamente importante, mas que não considera características possivelmente confundidoras para essa medida como idade, sexo e altura. Alternativamente, a fraqueza pode ser definida com base na comparação com limites previamente estabelecidos por valores de referências, obtidos por meio de equações de predição de normalidade. Dessa forma, compara-se o valor de P_Imax encontrado com o valor predito calculado. Nesse caso, a presença ou ausência de fraqueza muscular respiratória depende criticamente da equação preditiva específica que está sendo utilizada e a porcentagem estabelecida como limite de corte (LAVENEZIANA et al., 2019). Os valores preditos para a população brasileira vêm sendo publicados por diversos autores (NEDER et al., 1999; COSTA et al., 2010; SIMÕES et al., 2010; PESSOA et al., 2014), sendo a equação de Neder et al., a mais amplamente utilizada na prática clínica pois deriva de uma população de brasileiros adultos selecionada de forma aleatorizada, em todo território nacional. Tem sido proposto que a fraqueza muscular inspiratória está presente quando a P_Imax está abaixo de 70% do predito, sendo indicado o treinamento muscular inspiratório nesses casos (DALL'AGO et al., 2006).

A resistência muscular inspiratória é definida como a capacidade de manter uma tarefa muscular específica ao longo do tempo, resistindo à fadiga (CAHALIN et al., 2013). A avaliação da resistência muscular inspiratória em indivíduos com doenças crônicas já foi descrita (WALSH et al., 1996; DALL'AGO et al., 2006; HILL et al., 2007; LAOUTARIS et al., 2013; LANGER et al., 2015) e segue sendo utilizada na prática clínica como uma ferramenta

importante na avaliação clínica de indivíduos com IC de etiologias não infecciosas. Para avaliação da resistência, são utilizados protocolos com carga externa, podendo ser imposta de forma incremental ou constante, devendo ser mantida até a limitação pelo sintoma (LAVENEZIANA et al., 2019). No teste de carga incremental, o indivíduo deve ventilar com uma carga inicial, podendo ser atribuída a partir de uma porcentagem da P_{Imax} (DALL'AGO et al., 2006; BAIÃO et al., 2013), ou com carga pré-determinada (100 g) (WALSH et al., 1996; EASTWOOD et al., 2001; CAHALIN et al., 2013), sendo incrementada de acordo com um período pré-determinado, com controle da frequência e do padrão respiratório, até o sintoma limitante. De acordo com Gosselink et al. (2005), a maioria dos pacientes deve ser capaz de sustentar uma pressão equivalente a 75-80% da P_{Imax}. No teste de carga constante, o indivíduo ventila com uma carga pré-determinada até o cansaço extremo (LAVENEZIANA et al., 2019). A carga pode ser um percentual da variável encontrada no teste de carga incremental (FIZ et al., 1998; GOSSELINK; STAM, 2005; HILL et al, 2007) ou um percentual da P_{Imax} (LANGER et al., 2005). Apesar de possuírem tipos de avaliação bem descritos, os protocolos para testes de resistência muscular inspiratória global ainda carecem de padronização e de equação de predição de valores de referência para a população brasileira.

Nos poucos estudos encontrados sobre a avaliação da força muscular respiratória na CCC, por meio de uma busca na literatura nas principais bases de dados de revistas indexadas, (MENDES et al., 2011; BAIÃO et al., 2013; VIEIRA et al., 2014; MEDIANO et al., 2016; COSTA et al., 2017; FROTA et al., 2020; SOUZA et al., 2020), todos avaliam a FMR estática e apenas um deles avalia a resistência muscular respiratória (BAIÃO et al., 2013). Adicionalmente, tais estudos correlacionam a FMR com as variáveis capacidade funcional, ecocardiograma e qualidade de vida, mas não comparam os indivíduos de acordo com a complicação cardíaca da doença de Chagas (presença ou ausência de IC). Considerando que a redução da força muscular inspiratória é fortemente associada à dispnéia de esforço (KILLIAN K.J; JONES, 1988) e que valores absolutos inferiores a -76 cmH₂O representam um fator independente de pior prognóstico em pacientes com IC de outras etiologias (MEYER et al., 2001), faz-se necessário entender o comportamento da força e da resistência muscular inspiratória durante a evolução da CCC.

2 JUSTIFICATIVA

A redução da força muscular inspiratória em indivíduos com CCC tem sido observada na presença de IC (BAIÃO et al., 2013; MEDIANO et al., 2016; VIEIRA et al., 2014), estando preservada em pacientes com doença de Chagas sem acometimento cardíaco (VIEIRA et al., 2014). Entretanto, estes estudos não diferenciaram o grau de acometimento da força muscular inspiratória em indivíduos com CCC na presença e ausência de IC. Adicionalmente, somente Baião et al., 2013 avaliaram a resistência muscular inspiratória nesta população. Considerando o caráter progressivo da cardiopatia chagásica e a presença de FMI como indicador de pior prognóstico na IC (MEYER et al., 2001), faz-se necessário entender o comportamento da força muscular inspiratória desde os estágios iniciais da CCC. Sendo assim, o presente estudo visou avaliar a força e a resistência muscular inspiratória em pacientes com CCC ainda em um estágio mais precoce sem IC, e compará-lo com pacientes com CCC com IC.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo deste estudo foi comparar a força e a resistência muscular inspiratória em indivíduos com CCC, com e sem insuficiência cardíaca.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

O presente estudo, realizado em pacientes com CCC com e sem IC, objetivou avaliar:

- Força muscular inspiratória estática;
- Resistência muscular inspiratória;
- Força muscular periférica;
- Nível de atividade física;

4 HIPÓTESE

A força e a resistência muscular inspiratória em indivíduos com cardiopatia chagásica crônica já estariam reduzidas, mesmo nos estágios iniciais da cardiopatia, sem apresentar diferença em comparação aos indivíduos com insuficiência cardíaca.

5 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional transversal com pacientes diagnosticados com CCC e acompanhados no ambulatório de doença de Chagas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI/Fiocruz). O estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa institucional em julho de 2021 (CAAE 46828821.3.0000.5262) e realizado de acordo com a Declaração de Helsinque, atualizada em 2013. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A) antes da avaliação.

5.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Pacientes adultos (idade > 18 anos), de ambos os sexos, acompanhados no ambulatório de cardiologia do INI/Fiocruz, com diagnóstico de doença de Chagas (confirmado por pelo menos dois testes sorológicos positivos) com evolução para CCC confirmada por cardiologista, e acompanhamento médico regular foram recrutados para o estudo.

Foram excluídos voluntários na presença de: estágio D da CCC ou que apresentassem descompensação nos últimos três meses, limitações neuromusculares ou condições cognitivas e sistêmicas que impedissem ou limitassem a realização dos testes avaliativos, cardiopatia não chagásica conhecida, doença obstrutiva e/ou restritiva de origem respiratória (conforme registro em prontuário), gestantes, tabagista ativo e voluntários de qualquer projeto de pesquisa com treinamento muscular respiratório.

5.2 CÁLCULO AMOSTRAL

O cálculo amostral foi baseado no estudo publicado por Vieira et al., (2014) que avaliaram a diferença da força muscular inspiratória entre pacientes com doença de Chagas com e sem cardiopatia. A amostra foi calculada para o desfecho primário do estudo (pressão inspiratória máxima). Considerando um erro tipo I de 5%, um erro tipo II de 10% e aumentando

o tamanho da amostra em 20% devido a possíveis perdas de seguimento e recusas, foram necessários 30 indivíduos para a realização do presente estudo, sendo 15 em cada grupo.

5.3 COLETA DE DADOS

De acordo com a consulta médica previamente agendada, acessada via prontuário eletrônico, os voluntários com CCC foram identificados e tiveram a elegibilidade avaliada. Essa seleção, entre setembro de 2021 e junho de 2022, foi feita para evitar maiores deslocamentos e movimentação de pessoas durante a pandemia da Covid-19. Os voluntários foram divididos em dois grupos: grupo CC, cardiopatia chagásica crônica sem insuficiência cardíaca (estágios A e B1) e grupo IC, cardiopatia chagásica crônica com insuficiência cardíaca (estágio C).

Durante a entrevista inicial, as informações sociodemográficas e clínicas, como idade, sexo, raça, comorbidades, estágio da CCC e terapia farmacológica foram obtidas através do prontuário eletrônico. Os dados da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foram coletados através do exame de ecocardiografia realizado até três anos antes da avaliação (com condições clínicas estáveis). Foi utilizado o cálculo da fração de ejeção pelo método de Simpson e, quando não disponível, pelo método de Teicholz.

5.3.1 Avaliação

Através da mensuração do peso e da altura, o índice de massa corporal (razão entre peso em quilogramas e quadrado da altura em metros) foi calculado. As variáveis hemodinâmicas [frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica e diastólica (PAS e PAD, respectivamente) e saturação periférica de oxigênio capilar (SpO_2)] e frequência respiratória (FR) foram medidas em uma sala silenciosa, com o voluntário em repouso por pelo menos 10 minutos, antes e depois de todas as avaliações. A FC e a SpO_2 foram obtidas através de oxímetro portátil. Para avaliação da PAS e PAD, foi utilizado um esfigmomanômetro aneróide, através dos sons de Korotkoff. A frequência respiratória foi avaliada através da análise visual das excursões respiratórias realizadas pelo voluntário durante o período de um minuto. Antes do teste de avaliação da força

muscular inspiratória estática, os voluntários foram submetidos a uma etapa de familiarização com o dispositivo e com a manobra a ser realizada.

Após a mensuração dos parâmetros hemodinâmicos em repouso, foi realizada a avaliação da pressão inspiratória máxima (P_Imax) por meio de um manômetro digital a vácuo (MVD 3000®, Globalmed, Brasil), conforme protocolo da American Thoracic Society e da European Respiratory Society (LAVENEZIANA et al., 2019). A P_Imax foi determinada após esforço inspiratório máximo a partir do volume residual contra oclusão das vias aéreas. O dispositivo foi conectado adequadamente ao voluntário por meio de um estímulo verbal sólido fornecido pelo avaliador. Os valores máximos foram medidos em pelo menos três manobras que variaram em menos de 10%, com intervalos de 30 segundos entre cada esforço máximo para evitar a fadiga da musculatura envolvida (LAVENEZIANA et al., 2019). Os valores de predição e normalidade foram baseados na equação de regressão proposta por Neder et al. (1999) para população brasileira e valores de pressão estática < 70% da P_Imax predita foram considerados fraqueza muscular inspiratória (FMI) (NEDER et al., 1999), que foram categorizados como 0 (P_Imax preservada) e 1 (P_Imax reduzida).

Dois testes foram realizados utilizando um resistor inspiratório eletrônico (PowerBreatheK5, IMT Technologies Ltd., Birmingham, Reino Unido) para determinar a resistência muscular inspiratória (RMI). O protocolo de carga incremental em degraus e o protocolo de carga constante (DALL'AGO et al., 2006) foram aplicados com 15 minutos de descanso entre eles. Protocolo de carga incremental em degraus: a carga inicial foi de 50% da P_Imax, com acréscimo de 10% da P_Imax a cada 3 minutos. O teste continuou até atingir 90% da P_Imax. A frequência respiratória foi controlada por comandos verbais do investigador durante o teste e a falha foi considerada quando os voluntários não conseguiram manter a carga estipulada com frequência respiratória de 12 bpm por pelo menos 1 minuto ou se solicitaram a interrupção por fadiga (percepção de esforço pela escala de Borg modificada (BORG, 1982)). A maior porcentagem de P_Imax que o voluntário conseguiu manter por pelo menos 1 minuto foi denominada pressão de carga máxima (P_{th}max) (HILL et al., 2007). A relação entre P_{th}max e P_Imax foi calculada e expressa em percentuais, e valores < 75% foram considerados como resistência muscular inspiratória reduzida (RMIR) (GOSSELINK; STAM, 2005), que foram categorizadas em 0 (RMI preservada) e 1 (RMI reduzida).

Teste de carga constante: na segunda parte do protocolo, os indivíduos realizaram incursões inspiratórias contra uma carga constante (80% do P_{th}max), sem que a frequência respiratória fosse controlada. O critério de interrupção foi a impossibilidade de manutenção do esforço inspiratório, indicado pelo voluntário (Borg modificado) ou observado nas variáveis

ventilatórias (frequência respiratória abaixo de 10 bpm e incapacidade de abertura da válvula inspiratória em três esforços consecutivos) (FIZ et al., 1998). Nesse momento, foi registrado o tempo total tolerado no teste de resistência, tempo de resistência em segundos (TLim). O teste foi interrompido caso a falha não acontecesse no tempo máximo de 30 minutos.

A força muscular periférica (FMP) foi medida por meio de um dinamômetro digital (MG4800 - Charder Electronic). Os voluntários foram instruídos e encorajados a realizar força máxima de preensão manual por 3 segundos em ambos os lados, estando sentados em um poltrona e com o membro superior apoiado com 90° de flexão de cotovelo. Foram realizadas três contrações isométricas máximas, sendo considerado na análise o maior valor da mão dominante (MATHIOWETZ et al., 1984). Os valores de predição e normalidade foram baseados na equação de referência para força de preensão de membro superior dominante para brasileiros de meia-idade e idosos. Valores < 70% do previsto foram considerados força muscular periférica reduzida (FMPR) (NOVAES et al., 2009), que foram categorizados em 0 (FMP preservada) e 1 (FMP reduzida).

O nível de atividade física foi verificado por meio do Questionário internacional de atividade física, forma curta (IPAQ-SF), cuja validade e reprodutibilidade estão documentadas (MATSUDO, 2001). O avaliador perguntou sobre três tipos específicos de atividade (caminhada, atividades de intensidade moderada e atividades de alta intensidade), realizadas nos últimos sete dias (ANEXO A) e foram categorizadas em níveis 1 (pouco ativo), 2 (moderadamente ativo) e 3 (muito ativo). Adicionalmente, foi representado como variável contínua, expresso em MET-minuto por semana, obtido por meio da fórmula: [MET level] * [minutos de atividade] * [frequência por semana] (PATTERSON, 2005).

5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise descritiva dos dados compreendeu a estimativa de medianas (intervalo interquartilico) para as variáveis contínuas e de frequência absoluta (percentuais) para as variáveis categóricas. A comparação das medianas entre os grupos CC e IC foi realizada por meio do teste de Mann-Whitney, enquanto as frequências foram comparadas por meio do teste exato de Fisher. Regressão linear (variáveis contínuas) e regressão logística (variáveis categóricas) foram feitas para verificar associações entre a presença de insuficiência cardíaca e outras variáveis. Todas as análises foram realizadas pelo software Stata 13.0, sendo considerado nível de significância $p \leq 0,05$

6 RESULTADOS

O presente estudo, cujo objetivo foi comparar força e resistência muscular inspiratória em indivíduos com CCC, com e sem insuficiência cardíaca, resultou na elaboração de um artigo científico (CAPÍTULO 8), submetido para publicação no dia (27/10/2022) na revista internacional indexada *Progress in Cardiovascular Diseases* (APÊNDICE B).

Durante o período de recrutamento, 61 pacientes tiveram sua elegibilidade avaliada via prontuário eletrônico. Dentre eles, 18 tinham pelo menos 1 critério de exclusão e 13 pacientes se recusaram a participar do estudo. Os 30 pacientes restantes foram divididos em dois grupos, de acordo com a presença ou ausência de insuficiência cardíaca.

A amostra total foi composta por voluntários com 70,0 anos (62,0 – 75,0), sendo a maioria do sexo feminino (56,7%), autorreferida como parda (63,3%) e classificados como sobrepeso com IMC de 26,7 kg/ m² (24,2 – 30,6). Adicionalmente, a amostra total apresentou FEVE de 53,5% (39,0 – 62,0) e presença de algum tipo de dispositivo cardíaco em 30,0%. A prevalência de hipertensão arterial sistêmica foi de 46,7 % e da forma digestiva da doença de Chagas, 20,0%. Em relação às medicações em uso, metade utilizava betabloqueadores (50%), a maioria recebia inibidores da enzima conversora de angiotensina e/ou bloqueadores dos receptores da angiotensina II (80,0%) e diuréticos (73,3%).

Os grupos foram considerados homogêneos em relação às variáveis sexo, idade e raça. Ambos os grupos apresentaram sobrepeso, pelo cálculo do IMC. O grupo CC foi composto pelos estágios iniciais da CCC, incluindo estágios A (53,3%) e B1 (46,7 %), com FEVE preservada 62,0% (59,0 – 73,0), enquanto o grupo IC apresentou FEVE reduzida 39,0% (31,0 – 50,0). O grupo IC tomou mais betabloqueadores ($p < 0,003$), IECA e/ou BRA ($p < 0,017$) e antagonistas da aldosterona ($p < 0,006$) do que o grupo CC. O grupo CC relatou ser mais ativo (1410,0 MET-minuto por semana) do que o grupo IC (462,0 MET-minuto por semana) ($p < 0,010$).

Em uma análise comparativa das variáveis de força e resistência muscular inspiratória, e força muscular periférica, nenhuma diferença foi observada entre os grupos CC e IC. Entretanto, é possível observar frequência moderada de fraqueza muscular inspiratória no grupo IC (46,7%), que foi significativamente maior que no grupo CC ($p=0,05$) e frequência elevada de redução da resistência muscular inspiratória nos grupos CC (93,3%) e IC (100,0%). E apenas 7 voluntários (3 do grupo CC e 4 do grupo IC) toleraram a primeira progressão de carga no teste de carga incremental.

Antes e após os testes avaliativos, as variáveis hemodinâmicas se mantiveram estáveis e a mediana da percepção de esforço pela escala de BORG modificada foi de 7,0 (3,0 – 9,0) no grupo CC e 4,0 (3,0 – 5,0) no grupo IC, sem diferença entre eles.

Nas análises de regressão linear e logística, usando a insuficiência cardíaca como variável dependente mostrou que a presença de insuficiência cardíaca esteve associada negativamente à P_Imax (B = -5,658; P = 0,493) e aumentou em 7 vezes a chance de FMI em comparação ao grupo CC (OR = 7,47).

7 CONCLUSÃO

Através dos dados obtidos neste estudo foi possível concluir que na fase inicial da CCC, a força muscular inspiratória está preservada, entretanto já existe elevada frequência de resistência muscular inspiratória, de forma semelhante ao observado na fase mais avançada da CCC.

Não foi encontrada diferença entre os grupos em relação à força muscular periférica.

O nível de atividade física, avaliado por um questionário autorreferido, encontrou-se reduzido nos indivíduos com insuficiência cardíaca.

8 ARTIGO CIENTÍFICO

Heart failure as a predictor of inspiratory muscle weakness in patients with Chagas heart disease

Clara Pinto Diniz^a, Mauro Felipe Felix Mediano^{a,b}, Luiz Fernando Rodrigues Junior^b, Fernanda de Souza Nogueira Sardinha Mendes^a, Roberto Magalhães Saraiva^a, Henrique Horta Veloso^a, Andréa Rodrigues da Costa^a, Alejandro Marcel Hasslocher-Moreno^a, Andréa Silvestre de Sousa^a, Flavia Mazzoli-Rocha^a

^a Evandro Chagas National Institute of Infectious Disease, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^b Department of Research and Education, National Institute of Cardiology, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

Corresponding author: Flavia Mazzoli-Rocha, PT PhD, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Av. Brasil 4365, Rio de Janeiro, 21040-900, Brasil. Phone: +5521 99824-3282. flamazzoli@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Inspiratory muscle strength (IMS) appears to be reduced in subjects with chronic Chagas heart disease (CHD), especially in the presence of heart failure. However, only one study about IMS and inspiratory muscle endurance (IME) in those with CHD without heart failure is available. **Objective:** To compare IMS and IME in subjects with CHD, with and without heart failure. **Methods:** A cross-sectional study with 30 CHD adult patients of both sexes regularly followed at a reference outpatient clinic were recruited. The volunteers were divided into CC group (CHD without heart failure; n=15), and HF group (CHD with heart failure; n=15). We assessed IMS by maximum inspiratory pressure (MIP), IME by incremental (Pthmax) and constant load (TLim) tests, peripheral muscle strength (PMS) by hand dynamometry and physical activity level by International Physical Activity Questionnaire Short Form (IPAQ-SF). Reductions of IMS and IME were considered by values of Predicted MIP < 70% and Pthmax/MIP < 75%, respectively. **Results:** HF group had a median LVEF (p<0.001), and IPAQ-SF (p=0.013) lower than in the CC group. Inspiratory muscle weakness (IMW) was more frequent in HF than in CC group (46.7% vs 13.5%; p=0.050) and both groups had high frequencies of reduced IME (93.3% CC vs 100.0% HF). Linear and logistic regression analysis using heart failure as a dependent variable showed that the presence of heart failure increased the chance of IMW by 7 times compared with the CC group (OR=7.47; p=0.030). **Conclusion:** This study suggests that heart failure is a predictor of IMW in patients with Chagas heart disease, and that reduction of IME is already present in the initial phase of CHD, similarly to the advanced phase.

Keywords: Inspiratory muscle strength; Inspiratory muscle endurance; Chagas disease; Chagas heart disease.

Introduction

Chagas Disease, also known as American trypanosomiasis, is a neglected tropical disease caused by the protozoan parasite *Trypanosoma cruzi*. It affects about 6 to 8 million people worldwide, with an incidence of 30,000 new cases and mortality of 10,000 yearly due to clinical complications. In addition, 75 million people are at risk of being infected by the protozoan (1). The cardiac form, called Chagas heart disease (CHD), is responsible for a high burden of morbidity and mortality, with an important occupational and public health impact. It affects about 30% of patients with reactive serology (2), and the mechanisms related to CD progression are not yet fully elucidated.

Four main mechanisms (dysautonomia, microvascular disorders, parasite-dependent, and immune-mediated myocardial damage) have been hypothesized to be involved with the development of CHD, causing chronic fibrosing myocarditis, ventricular remodeling, and damage to the electrical conduction system. These changes can lead to clinical manifestations such as sudden death, complex arrhythmias, ventricular aneurysms, cardioembolic events, and heart failure (HF) (2). Considering diagnostic, prognostic, and therapeutic data of CHD, Xavier et al. (2005) (3) described a classification, considering changes in electrocardiogram (ECG), echocardiography (ECO) [by left ventricular wall motion (LVWM), and left ventricular ejection fraction (LVEF)], and also the presence of HF, into five distinct subgroups: A (ECG changes and normal ECO), B1 (ECG changes, LVWM changes and/or systolic dysfunction with $LVEF \geq 45\%$), B2 (ECG changes, LVWM changes and/or $LVEF < 45\%$), and stages C (compensated HF) and D (end-stage refractory HF) (4).

In theory, in the HF framework, the ability of the cardiopulmonary system to increase the work of breathing to supply the peripheral oxygen demand can be compromised due to autonomic disbalance, reducing ventilatory reserve and, consequently, functional capacity (5). Functional capacity in CHD without HF is reduced compared to healthy individuals (6), while

reductions in respiratory muscle strength seem to be concentrated mainly in individuals with CHD with HF (7, 8). Respiratory muscle strength is considered an independent factor of worse prognosis in patients with HF of other etiologies, in which absolute values lower than -76 cmH₂O have been described as associated with lower 36-month survival (9).

Previous studies in patients with CHD (7, 8,10-14) assessed inspiratory muscle strength through the static maneuver, and only one assessed inspiratory muscle endurance (11). Additionally, all studies correlated inspiratory muscle strength with functional capacity, ECO, and quality of life but not compared according to the presence or absence of HF. Considering that CHD is a progressive disease with a worse prognosis than heart disease of other etiologies (15) and that little is known about the behavior of inspiratory muscle strength and endurance during the evolution of CHD, further studies are needed in this specific population. Thus, the main objective of this study was to evaluate inspiratory muscle strength and inspiratory muscle endurance in individuals in the initial phase of CHD (without heart failure) and compare with individuals in the late phase of CHD (with heart failure).

Materials and Methods

This was an observational cross-sectional study with CHD patients followed at the Chagas disease outpatient clinic of the Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases (INI/Fiocruz). Approval was obtained from the institutional ethics committee (CAAE 46828821.3.0000.5262) on July 03rd 2021. All patients were approached and invited to participate and then voluntarily gave their written informed consent before the evaluation, in accordance to national legislation, Resolution 466, December 12, 2012 (16).

Adult patients (age > 18 years) of both sexes followed at the INI/Fiocruz outpatient clinic and diagnosed with Chagas disease (confirmed by at least two reactive serological tests)

with progression to CHD confirmed by a clinical cardiologic evaluation, under regular follow-up according to Chagas disease guidelines (4) were eligible for the study. Exclusions comprised those who were in stage D of CHD or clinically decompensated in the last three months; had neuromuscular or cognitive limitations that could interfere with the performance of evaluative tests; non-chagasic heart disease, previous pulmonary disease (described in medical records); pregnant women; smoker; and volunteers of any research project with prescription of respiratory muscle training.

Sample size calculation was based on the study published by Vieira et al. (2014) (7) that evaluated the difference in inspiratory muscle strength between patients with Chagas disease with and without the cardiac form. The sample was calculated for the primary outcome considered in the present study (maximum inspiratory pressure). Considering a type I error of 5%, a type II error of 10%, and increasing the sample size by 20% due to possible losses to follow-up and refusals, a total of 15 individuals in each group were required to carry out the present study.

According to the previously scheduled medical appointment, accessed via electronic medical records, patients with CHD were identified and assessed for eligibility. This procedure, between September 2021 and June 2022, was made to avoid further displacement and movement of people during the Covid-19 pandemic, on the days available by the research team. Participants were allocated to the following groups: CC (n = 15), CHD group without heart failure, and HF (n = 15), CHD with compensated heart failure.

Assessments

During the initial interview, medical records obtained sociodemographic and clinical information such as age, sex, race, comorbidities, CHD stage, and neurohormonal blockade drugs. LVEF data was collected from the last ECO performed before the evaluation (with stable

clinic conditions), using the ejection fraction calculation by Simpson's method and, when not available, by Teicholz's method. Body weight and height were measured, and the body mass index was calculated (weight in kilograms divided by the square of height in meters). Before the inspiratory muscle strength and endurance evaluation tests, hemodynamic parameters at rest were measured, and then volunteers were submitted to a warm-up and familiarization stage with the devices and maneuvers to be performed.

An assessment of static inspiratory muscle strength (IMS) was conducted by measuring respectively maximal inspiratory pressure (MIP) using a digital vacuum manometer (MVD 3000®, Globalmed, Brazil), according to the protocol of the American Thoracic Society and European Respiratory Society (17). MIP was determined after a maximal inspiratory effort from the residual volume against airway occlusion. The device was adequately connected to the volunteer using a solid verbal stimulus provided by the evaluator. The maximum values were measured in at least three maneuvers that varied by less than 10%, with intervals of 30 seconds among each maximal effort to avoid the fatigue of the musculature involved (17). The values of prediction and normality were based on the regression equation proposed by Neder et al. (1999) (18) for the Brazilian population, and values of static pressure < 70% of the predicted MIP were considered inspiratory muscle weakness (IMW) (18), which were categorized as 0 (preserved MIP) and 1 (reduced MIP).

Two tests to determine inspiratory muscle endurance (IME) were performed using an electronic inspiratory resistor (PowerBreatheK5, IMT Technologies Ltd., Birmingham, UK) and a nose clip. Using a flow-dependent valve, this device modifies its diameter based on the generated inspiratory flow, and dynamically prints load, with the airway not occluded (19). The protocol of incremental load in steps and the protocol of constant load (20) were applied with 15 minutes of rest between them. Protocol of incremental load in steps: the initial load was 50% of MIP, with 10% of MIP added every 3 minutes. The test continued until reaching 90% of the

MIP. The respiratory rate was controlled by verbal commands from the investigator during the test. Failure was considered when volunteers could not maintain the stipulated load with a respiratory rate at 12 bpm for at least 1 minute or if they requested the interruption due to fatigue (perception of effort by modified Borg scale) (21). The highest percentage of MIP the volunteer could maintain for at least 1 minute was called maximal threshold pressure (Pthmax) (22). The relation between Pthmax and MIP (Pthmax/MIP) was calculated and expressed as a percentage, and values $< 75\%$ were considered as reduced inspiratory muscle endurance (RIME) (23), which were categorized as 0 (preserved IME) and 1 (reduced IME). Constant load test: in the second part of the protocol, the individuals performed respiratory incursions against a constant load (80% of the Pthmax) without the respiratory rate being controlled. The criterion for interrupting was the impossibility of maintaining the respiratory effort, indicated by the volunteer (modified Borg) or observed in the ventilatory variables (respiratory rate below 10 bpm and incapability of opening the inspiratory valve in three consecutive efforts) (24). At that moment, the total time tolerated in the resistance test, endurance time in seconds (TLim), was recorded. The trial stopped if the failure did not occur within 30 minutes.

Peripheral muscle strength (PMS) was measured using a handgrip (MG4800- Charder Electronic). Volunteers were instructed and encouraged to perform maximum handgrip strength for 3 seconds in the dominant hand. Three maximum isometric contractions were performed, and the highest value in the dominant hand was considered in the analysis (25). Prediction and normality values were based on the reference equation for dominant upper limb strength grip for middle-aged and elderly Brazilians. Values $< 70\%$ of the predicted were considered peripheral muscle weakness (PMW) (26), which were categorized as 0 (preserved PMS) and 1 (reduced PMS).

Additionally, data about physical activity level was collected using the International Physical Activity Questionnaire Short Form (IPAQ-SF), whose reliability and validity are

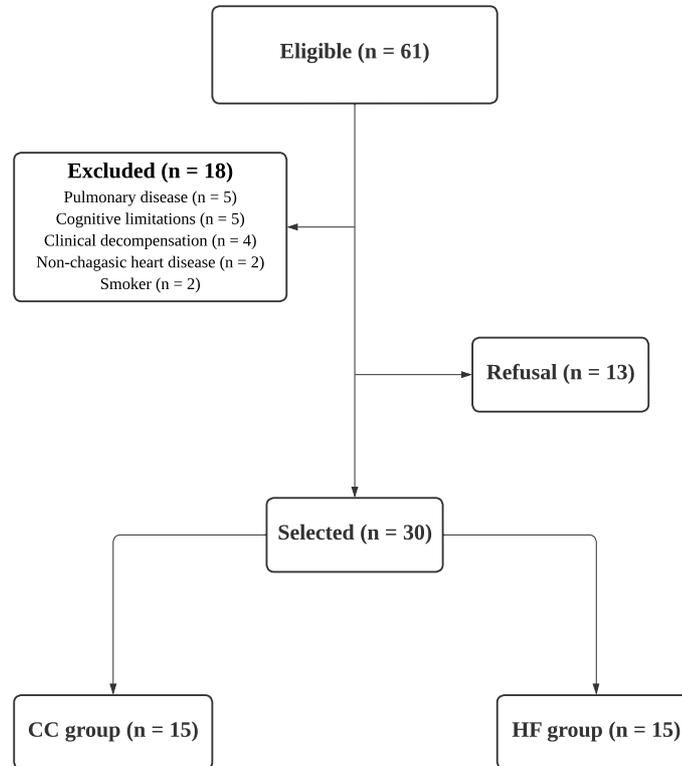
documented (27). The evaluator asked about three specific types of activity (walking, moderate-intensity, and high-intensity activities) undertaken in the last seven days presented in a continuous score, expressed as MET-minute per week, and obtained through the formula: [MET level] * [minutes of activity] * [events per week] (28).

Descriptive data analysis comprised the estimation of medians (interquartile range) for the continuous variables and absolute frequency (percentages) for categorical variables. The medians between the CC and HF groups were compared using the Mann-Whitney test, while the frequencies were compared using Fisher's exact test. Linear regression (continuous variables) and logistic regression (categorical variables) were done to verify associations between the presence heart failure and other variables. All analyses were performed by Stata 13.0 software, being considered a significance level of $p \leq 0.05$.

Results

A flowchart of the study is described in Figure 1. During the recruitment period, 61 eligible patients were identified by electronic medical records. Among them, 18 had at least 1 exclusion criterion, and 13 patients refused to participate in the study. The remaining 30 patients were divided into two groups according to the presence or not of heart failure.

Figure 1. Flowchart of volunteers throughout the study period. CC, chagasic cardiomyopathy without heart failure, and HF, chagasic cardiomyopathy with heart failure.



Characteristics of the participants of overall data and in each group are presented in Table 1. Groups were balanced for sex, age, race, and BMI. CC group was composed of stages A (53.3%) and B1 (46.7 %), with a median LVEF of 62.0% (59.0 – 73.0). Only in CC group, volunteers presented megaviscera (megaesophagus or megacolon) (40.0%). Systemic arterial hypertension was more frequent in CC than in HF group. HF group presented a median LVEF of 39.0% (31.0 – 50.0), lower than CC group ($p < 0.001$), as expected. Regarding medication, HF group took more beta-blockers ($p < 0.003$), ACEi and/or ARB ($p < 0.017$) and aldosterone antagonists ($p < 0.006$) than CC group. CC group reported being more active (1410.0 MET-minute per week) than HF group (462.0 MET-minute per week) ($p < 0.010$).

Table 1. Characteristics of participants.

Characteristic	Overall (n = 30)	CC group (n = 15)	HF group (n = 15)	p value
Woman (%)	56.7 (17)	66.7 (10)	46.7 (7)	0.462
Age (years)	70.0 (62.0 – 75.0)	70.0 (60.0 – 75.0)	71.0 (66.0 – 77.0)	0.532
Race (%)				1.000
White	26.7 (8)	26.7 (4)	26.7 (4)	
Mixed race	63.3 (19)	66.7 (10)	60.0 (9)	
Black	10.0 (3)	6.7 (1)	13.3 (2)	
BMI (kg/m²)	26.7 (24.2 – 30.6)	25.9 (24.6 – 30.6)	26.8 (21.6 – 30.7)	0.917
CHD clinical form (%)				
Stage A	26.7 (8)	53.3 (8)	-	-
Stage B1	23.3 (7)	46.7 (7)	-	-
Stage C	50.0 (15)	-	100.0 (15)	-
LVEF (%)	53.5 (39.0 – 62.0)	62.0 (59.0 – 73.0)	39.0 (31.0 – 50.0)	< 0.001
Comorbidities (%)				
Megaviscera	20.0 (6)	40.0 (6)	0.0 (0)	0.017
SAH	46.7 (14)	73.3 (11)	20.0 (3)	0.009
Diabetes Mellitus	16.7 (5)	13.3 (2)	20.0 (3)	0.693
Cardiac device	30.0 (9)	20.0 (3)	40.0 (6)	0.427
Medications (%)				
Beta-blockers	50.0 (15)	20.0 (3)	80.0 (12)	0.003
ACEi and/or ARB	80.0 (24)	60.0 (9)	100.0 (15)	0.017
Aldosterone antagonist	23.3 (7)	0.0 (0)	46.7 (7)	0.006
Furosemide	73.3 (22)	66.7 (10)	80.0 (12)	0.682
Amiodarone	10.0 (3)	0.0 (0)	20.0 (3)	0.224
IPAQ-SF (MET-min per week)	693.0 (371.1 – 1819.5)	1410.0 (664.0 – 3252.0)	462.0 (198.0 – 720.0)	0.010

Data presented as median (25-75% interquartile) or percentage (absolute frequency), obtained from volunteers with CHD. CC group: chagasic cardiomyopathy without heart failure; HF group: chagasic cardiomyopathy with heart failure; BMI: body mass index; CHD: Chagas heart disease; LVEF: left ventricular ejection fraction; SAH: systemic arterial hypertension; ACEi: angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB: angiotensin II receptor blockers; IPAQ-SF: International Physical Activity Questionnaire - short form; MET: metabolic equivalent task. P values highlighted in bold represent statistically significant difference between groups ($p \leq 0.05$).

Table 2 shows inspiratory and peripheral muscle variables from CC and HF groups. No difference was observed between groups, except in relation to the frequency of IMW which was higher in HF group than in CC (46.7% vs 13.5%; $p=0.050$). A high prevalence of reduced inspiratory muscle resistance was presented in both groups (93.3% CC vs 100.0% HF groups). Only seven volunteers (three of CC group and four of HF group) tolerated the first load progression in the incremental load in steps. The median of perceived effort reported was 7.0 (3.0 – 9.0) in CC group and 4.0 (3.0 – 5.0) in HF group, with no statistical difference between them.

Table 2. Inspiratory muscle strength, inspiratory muscle endurance, and peripheral muscle strength.

Variables	CC group (n = 15)	HF group (n = 15)	p value
MIP (cmH₂O)	72.0 (60.0 – 86.0)	59.0 (38.0 – 90.0)	0.329
Predicted MIP (%)	84.2 (76.5 – 101.1)	72.5 (48.2 – 98.6)	0.059
IMW (%)	13.3 (2)	46.7 (7)	0.050
Pthmax (cmH₂O)	37.0 (31.0 – 44.0)	30.0 (22.0 – 47.0)	0.213
Pthmax/MIP	0.5 (0.5 – 0.5)	0.5 (0.5 – 0.6)	0.708
RIME (%)	93.3 (14)	100.0 (15)	0.946
TLim (s)	115.0 (88.0 – 216.0)	135.0 (126.0 – 192.0)	0.213
TLim (s)	115.0 (88.0 – 216.0)	135.0 (126.0 – 192.0)	0.213
Dynamometer (Kgf)	22.4 (20.4 – 34.0)	22.5 (19.4 – 29.0)	0.708

Table 2. Inspiratory muscle strength, inspiratory muscle endurance, and peripheral muscle strength.

Variables	CC group (n = 15)	HF group (n = 15)	p value
Predicted dynamometer (%)	91.4 (77.0 – 101.2)	79.9 (66.6 – 86.9)	0.101
PMW (%)	20.0 (3)	33.3 (5)	0.427

Data presented as median (25-75% interquartile) or percentage (absolute frequency), obtained from volunteers with CHD. CC group: chagasic cardiomyopathy without heart failure; HF group: chagasic cardiomyopathy with heart failure; MIP: maximal inspiratory pressure; IMW: inspiratory muscle weakness; Pthmax: maximal threshold pressure; RIME: reduced inspiratory muscle endurance; TLim: endurance time; PMW: peripheral muscle weakness; P values highlighted in bold represent statistically significant difference between groups ($p \leq 0.05$).

Linear and logistic regression analysis using heart failure as a dependent variable (Table 3) showed that the presence of heart failure increased the chance of IMW by 7 times (OR=7.47; $p=0.030$).

Table 3. Linear and logistic regression using heart failure as dependent variable.

Linear regression	B	P value
MIP (cmH ₂ O)	-5.658	0.493
Predicted MIP (%)	-15.225	0.076
Pthmax (cmH ₂ O)	-4.726	0.324
TLim (s)	-60.951	0.588
Dynamometer (Kgf)	-0.0795	0.791
Predicted dynamometer (%)	-12.269	0.062
Logistic regression	Odds Ratio	P value
IMW (%)	7.475	0.030
PMW (%)	2.619	0.230

MIP: maximal inspiratory pressure; Pthmax: maximal threshold pressure; TLim: endurance time; IMW: inspiratory muscle weakness; PMW: peripheral muscle weakness. P value highlighted in bold is with statistical significance ($p \leq 0.05$).

Discussion

In the present study, we investigated inspiratory muscle strength and endurance in CHD patients in order to identify if IMW and RIME would be observed in the initial and late phases of CHD, comparing individuals with the presence and absence of heart failure. HF group had a higher prevalence of inspiratory muscle weakness than CC group. A high prevalence of RIME was observed in both groups.

Maximum static inspiratory pressure has been considered a simple, practical, and well-tolerated tool for assessing general inspiratory muscle strength and screening to identify patients with respiratory muscle weakness in a clinical setting (29). To our knowledge, for the first time, MIP was evaluated in volunteers in the initial phase of CHD (without heart failure) and compared to volunteers with heart failure from CHD. HF group presented a higher prevalence of IMW than CC group. This result is in accordance with previous studies, which also observed an important percentage of IMW in patients with Chagas cardiomyopathy (8,13) and other etiologies (30). Previous studies observed significantly lower values of MIP in CHD with reduced LVEF in relation to patients without cardiomyopathy (7) and in patients with heart failure of other etiologies and patients with CHD in relation to health subjects (11). It seems that LVEF is an independent predictor of IMW (8).

Inspiratory muscle endurance has already been described (11,19,22,31) and used in clinical practice in parallel with MIP. Endurance is the capacity to maintain a specific muscular task over time. Three evaluation forms have previously been described: incremental load test, constant load test, and time trials (17). However, different incremental and constant load testing protocols have been used in chronic obstructive pulmonary disease, heart failure and athletes, with results presented in diverse ways. Some authors described the incremental load test as a % of MIP (11), increased by 10% every 2 (11,22) or 3 min (20). Others with a pre-determined

load (100 g) incremental in every 2 min (11,20,31). They all report the need to control respiratory rate and breathing pattern. In the same way, the constant load test, where the individual ventilates with a pre-determined load until extreme tiredness, results in a time variable called TLim, in seconds (17). This pre-determined load differs from the protocols already described, where some authors use the percentage of Pthmax of the incremental load test (20,22,24) or the percentage of MIP (32). Despite having types of evaluation well described the protocols for global inspiratory muscle endurance testing still need standardization (22). In the present study, we decided to use the incremental load in steps with 50% of MIP and added 10% every 3 min. The Pthmax was the load that a volunteer could sustain for at least 1 minute, and the constant load test considered the time that the volunteer could support 80% Pthmax, as described by Dall'Ago et al. (20).

In our sample, in relation to both endurance variables (Pthmax and TLim), there was no difference between CC and HF groups (Table 2). Meanwhile, almost all volunteers presented RIME observed by incremental load test, except for 1 in CC group whose Pthmax/MIP relation was above 75%. This result is corroborated by previous studies which observed RIME in CHD patients with heart failure (11) and heart failure from other etiologies plus IMW (20) evaluated by incremental load test. Most patients should be able to sustain a pressure (Pthmax) equivalent of 75-80% of MIP (23), and we use this parameter for cut-off in the incremental load test. Nevertheless, we did not find reference values or cut-off points for the constant load test, so this parameter was only used to compare groups.

Reduced cardiac output, inflammation, systemic catabolism, and immobilization lead to metabolic, structural, autonomic, and functional changes in skeletal muscles resulting in fatigue, poor functional capacity, and dyspnea, which are common clinical findings in CHD population (33). These changes are in a vicious circle, and one point that needs to be better elucidated in this hypothesis is at which moment these changes are triggered. These muscle

alterations reinforce the importance of evaluating not only respiratory muscle but also peripheral muscle health. A simple and low-cost tool for assessing skeletal muscle strength is the measurement of the dominant hand by dynamometry test, widely described and used in the heart failure population from other etiologies (34), but poorly described in CHD population. Furthermore, this measurement has prognostic value about cardiovascular disease and mortality (35).

Few studies to date have evaluated peripheral strength through handgrip in patients with Chagas disease. A cross-sectional study in which a sample was composed by men with LVEF < 40% compared patients with heart failure from Chagas disease with other patients with heart failure from other etiologies. CHD patients have lower handgrip strength values than ischemic and dilated cardiomyopathy patients but did not compare with a predicted value (36). Regardless of this study and previous studies that demonstrated reduced peripheral muscle strength by hand dynamometry in other populations of heart failure patients (37), in our sample, this strength did not differ between CC and HF groups, and, in relation to predicted values, they did not present a weakness either. This finding was earlier described in a cross-sectional study of patients with HF by other etiologies and control healthy subjects group, where the handgrip strength in both groups was not different (38). Accordingly, a study in the same design found IMW but preserved peripheral muscle strength in patients with HF from other etiologies, and the authors highlighted the hypothesis that respiratory muscle precedes peripheral muscle impairment (30).

In the present study, both groups were similarly composed of elderly individuals, which can be explained by the aging process this population is undergoing, with an increase in the percentage of elderly people over the last 20 years (39,40). However, groups differ in relation to CHD stage, as CC group was composed of individuals in the initial phase of CHD, whilst HF group included patients with more advanced cardiac commitment (41). The aging

consequences on respiratory muscle health may contribute to a progressive reduction in respiratory muscle strength over the decades in these elderly patients (41), due to structural and physiological changes, such as reduction in muscle mass, changes in the composition of lung tissue, and stiffness of the chest wall (42). However, heart failure also seems to play an important role in IMW that needs to be better understood in CHD patients (30). The chronic inflammatory process presents in the cardiac form of Chagas disease, leading to an increased level of circulating pro-inflammatory cytokines, could also provoke damage to the skeletal muscle (43), especially in the advanced phase of CHD, in which skeletal muscle abnormalities are characterized by more glycolytic and less oxidative activity with an impact on oxygen delivery during exercise (44). In the present study, the presence of heart failure determines a 7-fold greater possibility of reducing inspiratory muscle strength, indicating a higher influence in the presence of IMW of heart failure than age. In addition, RIME is already present in the initial phase of CHD and is similarly reduced in the advanced phase, which may be influenced by both, heart failure and age.

Limitations

The authors disclose limitations in the current study. Firstly, the sample size achieved could have been larger than the sample size calculated, but restrictive measures imposed by the Covid-19 pandemic were a barrier to patient adherence to the research. Secondly, the volunteers in this study were of a high age group, which may reflect the effects of aging, in addition to those predicted by the strict progression of the disease.

Clinical Implications

These findings suggest the importance of evaluating inspiratory muscle strength and resistance early in this population and the possibility of using these inspiratory muscle variables

in clinical decision-making in the non-pharmacological therapeutic management of patients with CHD.

Conclusion

This study suggests that heart failure is a predictor of IMW in patients with Chagas heart disease, and that reduction of IME is already present in the initial phase of CHD, similarly to the advanced phase.

References

1. World Health Organization. Chagas disease (American Trypanosomiasis) Washington DC, USA 2021 [Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis))].
2. Saraiva RM, Mediano MFF, Mendes FS, Sperandio da Silva GM, Veloso HH, Sanganis LHC, et al. Chagas heart disease: An overview of diagnosis, manifestations, treatment, and care. *World J Cardiol.* 2021;13(12):654-75.
3. Xavier S, Sousa A, Hasslocher-Moreno A. Application of the new classification of cardiac insufficiency (ACC/AHA) in chronic Chagas cardiopathy: A critical analysis of the survival curves. *Rev SOCERJ.* 2005;18:227-32.
4. Dias JC, Ramos AN, Jr., Gontijo ED, Luquetti A, Shikanai-Yasuda MA, Coura JR, et al. [Brazilian Consensus on Chagas Disease, 2015]. *Epidemiol Serv Saude.* 2016;25(spe):7-86.
5. Del Buono MG, Arena R, Borlaug BA, Carbone S, Canada JM, Kirkman DL, et al. Exercise Intolerance in Patients With Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(17):2209-25.
6. Mady C, Ianni BM, Arteaga E, Salemi VM, de Carvalho Frimm C. Maximal functional capacity in patients with Chagas' cardiomyopathy without congestive heart failure. *J Card Fail.* 2000;6(3):220-4.
7. Vieira FC, de Melo Marinho P, Brandão DC, Barbosae e Silva O. Respiratory muscle strength, the six-minute walk test and quality of life in Chagas cardiomyopathy. *Physiother Res Int.* 2014;19(1):8-15.
8. Costa HS, Lima MMO, Nunes MCP, Sousa GR, de Almeida FR, Figueiredo PHS, et al. Inspiratory muscle weakness in patients with Chagas heart disease: Echocardiographic and functional predictors. *IJC Metabolic & Endocrine.* 2017;14:21-5.
9. Meyer FJ, Borst MM, Zugck C, Kirschke A, Schellberg D, Kübler W, et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance. *Circulation.* 2001;103(17):2153-8.

10. Mediano MF, Mendes Fde S, Pinto VL, Silva GM, Silva PS, Carneiro FM, et al. Cardiac rehabilitation program in patients with Chagas heart failure: a single-arm pilot study. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2016;49(3):319-28.
11. Baião EA, Costa Rocha MO, Lima MM, Beloti FR, Pereira DA, Parreira VF, et al. Respiratory function and functional capacity in Chagas cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2013;168(5):5059-61.
12. 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.
13. Frota AX, Mendes F, Vieira MC, Saraiva RM, Veloso HH, da Silva PS, et al. Acute and subacute hemodynamic responses and perception of effort in subjects with chronic Chagas cardiomyopathy submitted to different protocols of inspiratory muscle training: a cross-over trial. *Disabil Rehabil.* 2020:1-8.
14. Mendes MdFA, Lopes WdS, Nogueira GÂ, Wilson A, Araújo SMD, Gomes ML. Exercício físico aeróbico em mulheres com doença de Chagas. *Fisioterapia em Movimento.* 2011;24(4):591-601.
15. Freitas HF, Chizzola PR, Paes AT, Lima AC, Mansur AJ. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disease. *Int J Cardiol.* 2005;102(2):239-47.
16. BRASIL. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Dispõe sobre diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília, DF: Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; 2013.
17. Laveneziana P, Albuquerque A, Aliverti A, Babb T, Barreiro E, Dres M, et al. ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. *Eur Respir J.* 2019;53(6).
18. 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):719-27.
19. da Silva FMF, Cipriano G, Lima A, Andrade JML, Nakano EY, Chiappa GR, et al. Maximal Dynamic Inspiratory Pressure Evaluation in Heart Failure: A Comprehensive Reliability and Agreement Study. *Phys Ther.* 2020;100(12):2246-53.
20. Dall'Ago P, Chiappa GR, Guths H, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(4):757-63.
21. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14(5):377-81.
22. Hill K, Jenkins SC, Philippe DL, Shepherd KL, Hillman DR, Eastwood PR. Comparison of incremental and constant load tests of inspiratory muscle endurance in COPD. *Eur Respir J.* 2007;30(3):479-86.
23. Gosselink R, Stam H. Lung Function Testing. Gosselink R, Stam H, editors: European Respiratory Society; 2005. 217 p.
24. Fiz JA, Romero P, Gomez R, Hernandez MC, Ruiz J, Izquierdo J, et al. Indices of respiratory muscle endurance in healthy subjects. *Respiration.* 1998;65(1):21-7.
25. Mathiowetz V, Weber K, Volland G, Kashman N. Reliability and validity of grip and pinch strength evaluations. *J Hand Surg Am.* 1984;9(2):222-6.

26. Novaes RD, Miranda ASd, Silva JdO, Tavares BVF, Dourado VZ. Equações de referência para a predição da força de preensão manual em brasileiros de meia idade e idosos. *Fisioterapia e Pesquisa*. 2009;3:217-22.
27. Matsudo S. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. In: Araújo T, editor. BRAZIL: Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde [Internet]; 2001. p. 5-18.
28. Patterson E. Guidelines for the data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)- Short and Long forms: IPAQ Research Committee; 2005 [First edition]: Available from: <https://sites.google.com/site/theipaq/scoring-protocol>.
29. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(4):518-624.
30. Nakagawa NK, Diz MA, Kawauchi TS, de Andrade GN, Umeda IIK, Murakami FM, et al. Risk Factors for Inspiratory Muscle Weakness in Chronic Heart Failure. *Respir Care*. 2020;65(4):507-16.
31. Cahalin LP, Arena R, Guazzi M, Myers J, Cipriano G, Chiappa G, et al. Inspiratory muscle training in heart disease and heart failure: a review of the literature with a focus on method of training and outcomes. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11(2):161-77.
32. Langer D, Charususin N, Jácome C, Hoffman M, McConnell A, Decramer M, et al. Efficacy of a Novel Method for Inspiratory Muscle Training in People With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Phys Ther*. 2015;95(9):1264-73.
33. 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.
34. Parahiba SM, Spillere SR, Zuchinali P, Padilha GDR, Duarte MB, da Silveira IV, et al. Handgrip strength in patients with acute decompensated heart failure: Accuracy as a predictor of malnutrition and prognostic value. *Nutrition*. 2021;91-92:111352.
35. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, Jr., Orlandini A, et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet*. 2015;386(9990):266-73.
36. Fonseca G, Garfias Macedo T, Ebner N, Dos Santos MR, de Souza FR, Mady C, et al. Muscle mass, muscle strength, and functional capacity in patients with heart failure of Chagas disease and other aetiologies. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):3086-94.
37. Ozcan EB, Saglam M, Vardar-Yagli N, Calik-Kutukcu E, Inal-Ince D, Altinsoy M, et al. Impaired Balance and Gait Characteristics in Patients With Chronic Heart Failure. *Heart Lung Circ*. 2022;31(6):832-40.
38. Walsh JT, Andrews R, Johnson P, Phillips L, Cowley AJ, Kinnear WJ. Inspiratory muscle endurance in patients with chronic heart failure. *Heart*. 1996;76(4):332-6.
39. Guariento ME, Carrijo CM, Almeida EAd, Magna LA. Clinic profile of chagasic elders followed in a reference service. *Rev. Soc. Bras. Clín. Méd*; 2011.
40. Vizzoni AG, Varela MC, Sangenis LHC, Hasslocher-Moreno AM, do Brasil P, Saraiva RM. Ageing with Chagas disease: an overview of an urban Brazilian cohort in Rio de Janeiro. *Parasit Vectors*. 2018;11(1):354.
41. Bonney KM, Luthringer DJ, Kim SA, Garg NJ, Engman DM. Pathology and Pathogenesis of Chagas Heart Disease. *Annu Rev Pathol*. 2019;14:421-47.

42. Simões RP, Auad MA, Mazzonetto M. Influence of age and sex on respiratory muscle strength. *Fisioterpesqui*. 2007;14:36-41.
43. Marrelli MT, Fiedler M, Biguetti C, Brotto M. Detrimental effects of malaria, toxoplasmosis, leishmaniosis and Chagas disease on cardiac and skeletal muscles. *Medical Research Archives*. 2020;8(9).
44. Montes de Oca M, Torres SH, Loyo JG, Vazquez F, Hernández N, Anchustegui B, et al. Exercise performance and skeletal muscles in patients with advanced Chagas disease. *Chest*. 2004;125(4):1306-14.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN THORACIC SOCIETY; EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 166, n. 4, p. 518-624, Aug 15 2002.
- BAIÃO, E. A. et al. Respiratory function and functional capacity in Chagas cardiomyopathy. **International Journal of Cardiology**, v. 168, n. 5, p. 5059–5061, out. 2013.
- BÁEZ, A. L. et al. Mitochondrial dysfunction in skeletal muscle during experimental Chagas disease. **Exp Mol Pathol**, v. 98, n. 3, p. 467-75, Jun 2015.
- BIOLO, A.; RIBEIRO, A. L.; CLAUSELL, N. Chagas cardiomyopathy--where do we stand after a hundred years? **Progress in Cardiovascular Disease**, 52, n. 4, p. 300-316, jan. 2010.
- BOCCHI, E. et al. Chronic Chagas Heart Disease Management: From Etiology to Cardiomyopathy Treatment. **J Am Coll Cardiol**, 70, n. 12, p. 1510-1524, set. 2017.
- BORG, G. A. Psychophysical bases of perceived exertion. **Med Sci Sports Exerc**, 14, n. 5, p. 377-381, 1982.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas na Doença de Chagas – Relatório de Recomendação. **Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos**.n.397 Brasília – DF. 2018, atualizado em 20/04/2022. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Relatorio_PCDT_Doenca_de_Chagas.pdf. Acesso em: 31 jul. 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Lista nacional de notificação compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública. Portaria nº 1.061, de 18 de maio de 2020. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 18 maio 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Epidemiological Report - Chagas Disease 2021. **Boletins epidemiológicos**, n. esp. Brasília/DF: 2021. v. 51, p. 1-43, Abr. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/especiais/2021/boletim_especial_chagas_14abr21_b.pdf. Acesso em: 21 mar.2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Epidemiological Report- Territorialization an vulnerability criteria of chronic Chagas disease. **Boletins epidemiológicos**, Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/especiais/2022/boletim-especial-de-doenca-de-chagas-numero-especial-abril-de-2022>. Acesso em: 07 jun. 2022
- CAHALIN, L. P. et al. Inspiratory muscle training in heart disease and heart failure: a review of the literature with a focus on method of training and outcomes. **Expert Rev Cardiovasc Ther**, v. 11, n. 2, p. 161-77, Feb 2013.
- CARLIER, Y. et al. Congenital Chagas disease: an update. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 110, n. 3, p. 363-368, maio 2015.

CARVALHO, T. P. A. et al. The importance of early diagnosis of Chagas disease congenital. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 4, p. e15111427077, 2022.

CHADALAWADA, S. et al. Risk of Chronic Cardiomyopathy Among Patients With the Acute Phase or Indeterminate Form of Chagas Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Netw Open**, v. 3, n. 8, p. e2015072, ago. 2020.

CHAGAS, C. Nova especie morbida do homem, produzida por um trypanozoma (trypanozoma Cruzi). Brazil: Instituto Oswaldo Cruz: 161 p. 1909.
CHAO, C.; LEONE, J. L.; VIGLIANO, C. A. Chagas disease: Historic perspective. **Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis**, 1866, n. 5, p. 165689, maio 2020.

COSTA, D. et al. New reference values for maximal respiratory pressures in the Brazilian population. **J Bras Pneumol**, v.3, n. 36, p. 306-312, may. 2010.

COSTA, H. S. et al. Inspiratory muscle weakness in patients with Chagas heart disease: Echocardiographic and functional predictors. **IJC Metabolic & Endocrine**, v. 14, p. 21–25, mar. 2017.

DALL'AGO, P. et al. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 47, n. 4, p. 757–763, 21, fev. 2006.

DE SOUZA, N. S. M. F. et al. Effect of Physical Exercise Training in Patients With Chagas Heart Disease (from the PEACH STUDY). **Am J Cardiol**, 125, n. 9, p. 1413-1420, maio 2020.

DEL BUONO, M. G. et al. Exercise Intolerance in Patients with Heart Failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 73, n. 17, p. 2209–2225, maio 2019.

DIAS, J. C. Southern Cone Initiative for the elimination of domestic populations of *Triatoma infestans* and the interruption of transfusional Chagas disease. Historical aspects, present situation, and perspectives. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 102 Suppl 1, p. 11-18, out. 2007.

DIAS, J. C. P. et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**. v. 25, n. SPE, p. 7–86, jun. 2016.

EASTWOOD, P. R.; HILLMAN, D. R.; FINUCANE, K. E. Inspiratory muscle performance in endurance athletes and sedentary subjects. **Respirology**, v. 6, n. 2, p. 95-104, Jun 2001

FIZ, J. A. et al. Indices of respiratory muscle endurance in healthy subjects. **Respiration; International Review of Thoracic Diseases**, v. 65, n. 1, p. 21–27, 1998.

FREITAS, H. F. G. et al. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disease. **International Journal of Cardiology**, v. 102, n. 2, p. 239–247, jul. 2005.

FROTA, A. X. et al. Acute and subacute hemodynamic responses and perception of effort in subjects with chronic Chagas cardiomyopathy submitted to different protocols of inspiratory muscle training: a cross-over trial. **Disabil Rehabil**, p. 1-8, ago. 11 2020.

GOSSELINK, R.; STAM, H. **Lung Function Testing**. European Respiratory Society, 2005. 217 p. European Respiratory Society Monographs. 978-1-904097-89-1.

HASSLOCHER-MORENO, A. M. et al. Temporal changes in the clinical-epidemiological profile of patients with Chagas disease at a referral center in Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**, 54, p. e00402021, 2021a.

HASSLOCHER-MORENO, A. M. et al. Benznidazole decreases the risk of chronic Chagas disease progression and cardiovascular events: A long-term follow up study. **eClinical Medicine**, 31, p. 100694, jan. 2021b.

HASSLOCHER-MORENO, A. M. et al. Indeterminate form of Chagas disease: historical, conceptual, clinical, and prognostic aspects. **Rev Soc Bras Med Trop**, 54, p. e02542021, 2021c.

HILL, K., et al. Comparison of incremental and constant load tests of inspiratory muscle endurance in COPD. **Eur Respir J**, 30, n. 3, p. 479-486, set. 2007.

KILLIAN K.J; JONES N.L. Respiratory muscles and dyspnea. **Clin Chest Med**, n. 9, p. 237-248, 1988.

LAOUTARIS, I. D. et al. Benefits of combined aerobic/resistance/inspiratory training in patients with chronic heart failure. A complete exercise model? A prospective randomised study. **Int J Cardiol**, v. 167, n. 5, p. 1967-72, Sep 1 2013.

LANGER, D. et al. Efficacy of a Novel Method for Inspiratory Muscle Training in People With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Phys Ther**, v. 95, n. 9, p. 1264-73, Sep 2015.

LAVENEZIANA, P. et al. ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. **European Respiratory Journal**, v. 53, n. 6, p. 1801214, jun. 2019.

LIDANI, K. C. F. et al. Chagas Disease: From Discovery to a Worldwide Health Problem. **Frontiers in Public Health**, v. 7, p. 166, 2019.

LIU, Q.; CHEN, M.; ZHOU, X. N. Chagas Disease - An Underestimated Global Public Health Challenge. **China CDC Wkly**, 2, n. 20, p. 362-363, maio 2020.

MACHADO, M.G.R. Bases da Fisioterapia Respiratória: Terapia Intensiva e Reabilitação. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

MADY, C. et al. Maximal functional capacity in patients with Chagas' cardiomyopathy without congestive heart failure. **Journal of Cardiac Failure**, v. 6, n. 3, p. 220-224, set. 2000.

MANRING, H. et al. Novel excitation-contraction coupling related genes reveal aspects of muscle weakness beyond atrophy- new hopes for treatment of musculoskeletal diseases. **Front Physiol.**, v.5, p 37, 2014.

MARIN-NETO, J. A. et al. Pathogenesis of Chronic Chagas Heart Disease. **Circulation**, v. 115, n. 9, p. 1109-1123, mar. 2007.

MARRELLI, M.T.; BROTTTO, M. The effect of malaria and anti-malarial drugs on skeletal and cardiac muscles. **Medical Research Archives**, v. 8, i. 9, n. 15, p. 1-17, sep. 2020.

MATHIOWETZ, V. et al. Reliability and validity of grip and pinch strength evaluations. **The Journal of Hand Surgery**, v. 9, n. 2, p. 222–226, mar. 1984.

MATSUDO, S. Questionário internacional de atividade física (ipaq): estudo de validade e reprodutibilidade no brasil. BRAZIL: **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**. 6: 5-18 p. 2001.

MEDIANO, M. F. F. et al. Cardiac rehabilitation program in patients with Chagas heart failure: a single-arm pilot study. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, n. 3, p. 319–328, jun. 2016.

MENDES, M. D. F. A. et al. Exercício físico aeróbico em mulheres com doença de Chagas. **Fisioterapia em Movimento**, 24, n. 4, p. 591-601, 2011-12 2011.

MESSENGER, L. A.; BERN, C. Congenital Chagas disease: current diagnostics, limitations and future perspectives. **Curr Opin Infect Dis**, 31, n. 5, p. 415-421, out. 2018.

MEYER, F. J. et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance. **Circulation**, 103, n. 17, p. 2153-2158, mai. 2001.

MONTES DE OCA, M. et al. Exercise performance and skeletal muscles in patients with advanced Chagas disease. **Chest**, v. 125, n. 4, p. 1306-14, Apr 2004.

MORILLO, C. A. et al. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. **N Engl J Med**, 373, n. 14, p. 1295-1306, out. 2015.

MUKAKA, M. M. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. **Malawi Med J**, 24, n. 3, p. 69-71, set. 2012.

NEDER, J. A. et al. Reference values for lung function tests: II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 32, n. 6, p. 719–727, jun. 1999.

NOVAES, R. D. et al. Equações de referência para a predição da força de preensão manual em brasileiros de meia idade e idosos. **Fisioterapia e Pesquisa**, 3, p. 217-222, 2009.

NOYA, B. A. et al. Chagas Disease Expands Its Epidemiological Frontiers From Rural to Urban Areas. **Frontiers in Tropical Disease**, [S.n], 25 apr.2020.

NUNES, M. C. P. et al. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 138, n. 12, 18 set. 2018.

OLIVEIRA, J. A.; GHARIB, A.; DANTAS, R. O. Symptoms associated with different degrees of megaesophagus in chagas disease. **Arq Gastroenterol**, 58, n. 4, p. 491-494, out. 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Chagas disease (American trypanosomiasis)**. [s. n.], 2022. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis)), 2022. Acesso em: 17 jun.2022.

PATTERSON, E. Guidelines for the data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)- Short and Long forms.2005. Disponível em: <https://sites.google.com/site/theipaq/scoring-protocol>. Acesso em: 13 maio 2022.

PESSOA, I.M.B.S. et al. Predictive equations for respiratory muscle strength according to international and Brazilian guidelines. **Braz J Phys Ther**, v.5, n. 18, p. 410-8, 2014.

PIEPOLI, M. F.; COATS, A. J. The skeletal muscle hypothesis in heart failure' revised. In: **Eur Heart J**. England, 2013. v. 34, p. 486-488.

PÉREZ-MOLINA, J. A. et al. Trypanocidal treatment of Chagas disease. **Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)**, jun. 2020.

PÉREZ-MOLINA, J. A.; MOLINA, I. Chagas disease. **Lancet**, 391, n. 10115, p. 82-94, jan. 2018.

POLLA B. et al. Respiratory muscle fibres: specialisation and plasticity. **Thorax**, 59 n.9, p. 808-817, sep. 2004.

REID, M. B.; LÄNNERGRÉN, J.; WESTERBLAD, H. Respiratory and limb muscle weakness induced by tumor necrosis factor-alpha: involvement of muscle myofilaments. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 166, n. 4, p. 479-84, aug. 2002.

RIBEIRO, J. P.; CHIAPPA, G. R.; CALLEGARO, C. C. The contribution of inspiratory muscles function to exercise limitation in heart failure: pathophysiological mechanisms. **Rev Bras Fisioter**, 16, n. 4, p. 261-267, jul. 2012.

ROMER, L. M.; MCCONNELL, A. K. Inter-test reliability for non-invasive measures of respiratory muscle function in healthy humans. **Eur J Appl Physiol**, 91, n. 2-3, p. 167-176, mar. 2004.

SARAIVA, R. M. et al. Chagas heart disease: An overview of diagnosis, manifestations, treatment, and care. **World J Cardiol**, 13, n. 12, p. 654-675, 26 dez. 2021.

SCHMIDT, A. et al. Effects of Trypanocidal Treatment on Echocardiographic Parameters in Chagas Cardiomyopathy and Prognostic Value of Wall Motion Score Index: A BENEFIT Trial Echocardiographic Substudy. **J Am Soc Echocardiogr**, 32, n. 2, p. 286-295.e283, fev. 2019.

SILVA, W. T. et al. Determinants of Functional Capacity in Patients with Chagas Disease. **Arq Bras Cardiol**, 117, n. 5, p. 934-941, nov. 2021.

SILVA, F.M.F. et al. Maximal Dynamic Inspiratory Pressure Evaluation in Heart Failure: A Comprehensive Reliability and Agreement Study. **Physical Therapy**, 100, n.12, p. 2246-2253, sep. 2020.

SIMÕES, R.P. et al. Maximal respiratory pressure in healthy 20 to 89 year-old sedentary individuals of central São Paulo State. **Rev Bras Fisioter.** v.14, n. 1, p. 60-7, 2010.

SPIESSHOEFER, J. et al. Diaphragm Involvement in Heart Failure: Mere Consequence of Hypoperfusion or Mediated by HF-Related Pro-inflammatory Cytokine Storms? **Front Physiol**, v. 10, p. 1335, 2019.

TORRES, R. M. et al. Prognosis of chronic Chagas heart disease and other pending clinical challenges. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 117, p. e210172, 2022.

VIEIRA, F. C. et al. Respiratory Muscle Strength, the Six-Minute Walk Test and Quality of Life in Chagas Cardiomyopathy: Muscle Strength and Quality of Life. **Physiotherapy Research International**, v. 19, n. 1, p. 8–15, mar. 2014.

VOS, T. et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **Lancet**, 396, n. 10258, p. 1204-1222 out. 2020. Erratum in: **Lancet**. 14;396 (10262): 1562, nov.2020.

WALSH, J. T. et al. Inspiratory muscle endurance in patients with chronic heart failure. **Heart**, v. 76, n. 4, p. 332-6, Oct 1996.

WASSEMAN, K. et al. Principles of exercise testing and interpretations: including pathophysiology and clinical applications. 5 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

WILKINNS, R.; STOLLER, J.; KACMAREK, R. Fundamentos da Terapia Respiratória de Egan. 9 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

XAVIER, S. S.; DE SOUSA, A. S.; HASSLOCHER-MORENO, A. Aplicação da nova Classificação da Insuficiência Cardíaca (ACC/AHA) na Cardiopatia Chagásica Crônica: Análise crítica das curvas de sobrevida. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro**, v. 18, n. 3, p. 6, 2005.

ZIN W.A; MILIC-EMILI J. Esophageal pressure measurement. *In*: Tobin MJ, ed. Principles and Practice of Intensive Care Monitoring. p. 545-552, McGraw-Hill New York 1998.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos você a participar de nossa pesquisa.

Prezado, você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa: AVALIAÇÃO DE FORÇA E RESISTÊNCIA MUSCULAR INSPIRATÓRIA EM PACIENTES COM CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA.

Justificativa e objetivos: esta pesquisa se justifica pela necessidade de conhecer as alterações na função muscular respiratória em pacientes com cardiopatia chagásica crônica. O objetivo desse projeto é avaliar a função muscular respiratória e entender se existe redução de força e resistência muscular inspiratória em pacientes sem insuficiência cardíaca.

Explicação dos procedimentos: Caso concorde em participar, seus dados serão coletados do prontuário eletrônico e você será submetido a uma sessão de avaliação da função muscular respiratória, força muscular corporal e responderá a perguntas sobre o nível de atividade física diária. A avaliação será realizada na data da sua consulta, evitando futuros deslocamentos, e terá duração estimada de 1 hora e meia.

Desconfortos, riscos e benefícios: os desconfortos e riscos estão relacionados à manobra de aferição da força e resistência muscular respiratórias, podendo ocorrer falta de ar, tonteira, aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca. Na presença de intercorrência, os procedimentos serão imediatamente interrompidos e, se necessário, será providenciado atendimento no complexo hospitalar do INI/Fiocruz. Dentre os benefícios da participação, estão o conhecimento mais detalhado da saúde funcional da musculatura respiratória o que auxiliará no manejo clínico da doença e melhor entendimento sobre a sua condição de saúde.

Forma de acompanhamento e assistência: você seguirá com o acompanhamento de equipe médica e/ou multidisciplinar (de acordo com a indicação), incluindo especialista em cardiopatia chagásica e/ou Doença de Chagas.

Garantia de esclarecimento, liberdade de recusa e garantia de sigilo: você será esclarecido(a) sobre a pesquisa, sendo livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios ou em qualquer prejuízo na sua relação com o pesquisador ou com essa instituição. Os resultados da pesquisa permanecerão confidenciais. Seu nome ou o material que indique a sua participação não serão liberados sem a sua permissão. Você não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma via deste consentimento informado será arquivada no INI/Fiocruz e outra será fornecida a você.

Custos da participação, ressarcimento e indenização por eventuais danos: nenhum voluntário terá que pagar qualquer tipo de taxa para cobrir os custos do projeto, nem receberá qualquer tipo de pagamento para participar, justificando o caráter voluntário da participação. No entanto, você poderá ser ressarcido em relação às despesas para viabilizar sua participação na pesquisa, como transporte e alimentação, caso necessário. Você poderá buscar indenização, caso ocorra algum dano decorrente da pesquisa. Este termo está em conformidade com as determinações da **Resolução 466/2012**.

Consentimento para a participação no estudo: a sua assinatura significa que você leu este formulário, ou que ele foi lido com você, que você recebeu todas as explicações sobre o estudo, que você recebeu respostas para as suas dúvidas, que você está satisfeito com as informações que foram prestadas e que você concordou em participar do estudo.

Eu, _____, fui informado dos objetivos do estudo da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas relacionadas à mesma e estou de acordo em participar, assinando este consentimento em duas vias, ficando com

a posse de uma delas. Em caso de dúvidas poderei chamar a pesquisadora FLAVIA MAZZOLI DA ROCHA (21 99824-3282 ou 3865-9696), a fisioterapeuta CLARA DINIZ PINTO (21 97167-1510), entrar em contato com vice-direção de Pesquisa Clínica do INI (21 3865-9697 ou pesquisa@ini.fiocruz.br), ou no endereço localizado na Avenida Brasil, nº4365 no bairro de Manguinhos, na cidade do Rio de Janeiro/RJ, CEP 21040-360

Data: ____/____/____

Assinatura do participante: _____

Assinatura do investigador: _____

Se o participante não puder ler e ou assinar:

Certifico que este documento de consentimento informado foi lido de maneira completa e clara e que o voluntário teve a oportunidade de fazer perguntas que foram respondidas satisfatoriamente. Confirmo que o participante deu seu consentimento para participar nesta pesquisa de maneira voluntária.

Data: ____/____/____

-

Nome da testemunha: _____

Assinatura da testemunha: _____

Polegar

Certifico que verifiquei pessoalmente a leitura pelo voluntário, ou li este termo de consentimento livre e esclarecido para ele de modo completo. O voluntário teve a oportunidade de perguntar e recebeu respostas satisfatórias. Confirmo que o paciente forneceu seu consentimento voluntariamente.

Data: ____/____/____

Nome do investigador: _____

Assinatura do investigador: _____

Uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi entregue ao participante _____ (iniciais do paciente).

APÊNDICE B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO CIENTÍFICO

Progress in Cardiovascular Diseases

Heart failure as a predictor of inspiratory muscle weakness in patients with Chagas heart disease

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	YPCVD-D-22-00405
Article Type:	Research Paper
Keywords:	Inspiratory muscle strength, Inspiratory muscle endurance, Chagas disease, Chagas heart disease
Corresponding Author:	Flavia Mazzoli da Rocha, Ph.D. Oswaldo Cruz Foundation Rio de Janeiro, Rio de Janeiro BRAZIL
First Author:	Clara Pinto Diniz
Order of Authors:	Clara Pinto Diniz Mauro Felipe Felix Mediano, PhD Luiz Fernando Rodrigues Junior, PhD Fernanda de Souza Nogueira Sardinha Mendes, PhD Roberto Magalhães Saraiva, PhD Henrique Horta Veloso, PhD Andréa Rodrigues da Costa, PhD Alejandro Marcel Hasslocher-Moreno, PhD Andréa Silvestre de Sousa, PhD Flavia Mazzoli da Rocha, Ph.D.
Manuscript Region of Origin:	South America
Abstract:	Inspiratory muscle strength (IMS) appears to be reduced in subjects with chronic Chagas heart disease (CHD), especially in the presence of heart failure. However, only one study about IMS and inspiratory muscle endurance (IME) in those with CHD without heart failure is available. The aim of this study was to compare IMS and IME in subjects with CHD, with and without heart failure. A cross-sectional study with 30 CHD adult patients of both sexes regularly followed at a reference outpatient clinic were recruited. The volunteers were divided into CC group (CHD without heart failure; n=15), and HF group (CHD with heart failure; n=15). We assessed IMS by maximum inspiratory pressure (MIP), IME by incremental (P _{thmax}) and constant load (TL _{im}) tests, peripheral muscle strength (PMS) by hand dynamometry and physical activity level by International Physical Activity Questionnaire Short Form (IPAQ-SF). Reductions of IMS and IME were considered by values of Predicted MIP < 70% and P _{thmax} /MIP < 75%, respectively. HF group had a median LVEF (p<0.001), and IPAQ-SF (p=0.013) lower than in the CC group. Inspiratory muscle weakness (IMW) was more frequent in HF than in CC group (46.7% vs 13.5%; p=0.050) and both groups had high frequencies of reduced IME (93.3% CC vs 100.0% CI). Linear and logistic regression analysis using heart failure as a dependent variable showed that the presence of heart failure increased the chance of IMW by 7 times compared with the CC group (OR=7.47; p=0.030). This study suggests that heart failure is a predictor of IMW in patients with Chagas heart disease, and that reduction of IME is already present in the initial phase of CHD, similarly to the advanced phase.

ANEXO A – QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA – VERSÃO CURTA

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

Para responder às questões, lembre:

- ⇒ 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.

Para responder às perguntas, pense somente nas atividades que você realiza por pelo menos 10 minutos contínuos de cada vez.

1a. Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que faça você suar **BASTANTE** ou aumente **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

Dias ____ **por SEMANA** () Nenhum

1b. Nos dias em que você faz essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gasta fazendo essas atividades por dia? **Horas:** ____ **Minutos:** ____

2a. Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que faça você suar **LEVE** ou aumente **MODERADAMENTE** sua respiração ou batimentos do coração? **(POR FAVOR NAO INCLUA CAMINHADA)**

Dias ____ **por SEMANA** () Nenhum

2b. Nos dias em que você faz essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gasta fazendo essas atividades por dia? **Horas:** ____ **Minutos:** ____

3a. Em quantos dias de uma semana normal você **CAMINHA** por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício? **Dias** ___ **por SEMANA () Nenhum**

3b. Nos dias em que você caminha por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gasta caminhando por dia? **Horas:** ___ **Minutos:** ___

Estas últimas perguntas são em relação ao tempo que você gasta sentado ao todo no trabalho, em casa, na escola ou faculdade e durante o tempo livre. Isto inclui o tempo que você gasta sentado no escritório ou estudando, fazendo lição de casa, visitando amigos, lendo e sentado ou deitado assistindo televisão.

4a. Quanto tempo **por dia** você fica sentado **em um dia da semana?** ___ **horas** ___ **minutos**

4b. Quanto tempo **por dia** você fica sentado no **final de semana?** ___ **horas** ___ **minutos**

MATSUDO et al., 2001.

ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FORÇA E RESISTÊNCIA MUSCULAR INSPIRATÓRIA EM PACIENTES COM CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA

Pesquisador: Andréa Silvestre de Sousa

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 46828821.3.0000.5262

Instituição Proponente: INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS - INI/FIOCRUZ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.824.837

Apresentação do Projeto:

A presente avaliação se baseia nos seguintes documentos: Projeto.doc, TCLE_final.docx, TCLE_alteracoes.docx, IPAQ.docx e PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1703189.pdf, postados na Plataforma Brasil em 17/06/2021. A forma cardíaca da doença de Chagas é responsável por elevada carga de morbimortalidade, com importante impacto ocupacional e na saúde pública. A força muscular inspiratória parece estar reduzida em pacientes com cardiopatia chagásica crônica (CCC), em especial na presença de insuficiência cardíaca, mas existe pouca informação disponível sobre o grau de acometimento da força muscular respiratória nos pacientes com CCC sem insuficiência cardíaca. Este projeto tem como objetivo principal avaliar força e resistência muscular inspiratória em 30 pacientes com cardiopatia chagásica crônica com e sem insuficiência cardíaca. Trata-se de estudo observacional, transversal, a ser realizado em voluntários com diagnóstico de CCC em acompanhamento no Laboratório de Pesquisa Clínica em Doença de Chagas (LapClin Chagas) no INI/Fiocruz. De acordo com os critérios de elegibilidade, 30 voluntários com CCC serão incluídos e divididos em dois grupos: Grupo CCC, sem insuficiência cardíaca (IC) (n = 15), e Grupo CCC-IC, com IC (n = 15). Parte da coleta de dados ocorrerá através do acesso ao prontuário eletrônico dos pacientes (dados sociodemográficos, histórico médico, condições clínicas, índice de massa corporal e função cardíaca pelo último ecocardiograma realizado). Outra parte da coleta de dados, compreendendo os testes avaliativos, ocorrerá em uma sala silenciosa, estando o pesquisador em uso de equipamento de proteção individual e serão

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manginhos

CEP: 21.040-900

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 4.824.837

coletados dados da avaliação da força muscular inspiratória dinâmica (S-index), força muscular respiratória estática (pressões respiratórias máximas), resistência muscular inspiratória (teste incremental com resistor linear), força muscular periférica (dinamometria) e nível de atividade física (questionário internacional de atividade física).

Hipótese:

A força muscular inspiratória e expiratória nos pacientes com CCC já apresenta redução nas fases iniciais da cardiopatia chagásica crônica, nos indivíduos sem insuficiência cardíaca.

Trata-se de resposta às pendências assinaladas no Parecer Consubstanciado do CEP INI de número 4.745.929, datado de 31/05/2021.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Este projeto tem como objetivo principal avaliar força e resistência muscular inspiratória em pacientes com cardiopatia chagásica crônica com e sem insuficiência cardíaca.

Objetivo Secundário:

Este projeto, a ser realizado em voluntários com cardiopatia chagásica crônica (CCC) no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, visa avaliar: Força muscular inspiratória dinâmica, por meio do S-index; Força muscular respiratória estática, por meio das pressões máximas respiratórias; Resistência muscular inspiratória, por meio do teste incremental com resistor linear; Força muscular periférica, através da dinamometria; Nível de atividade física, por meio de questionário internacional de atividade física."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os testes avaliativos serão realizados no ambulatório do INI, com pelo menos um profissional médico no setor onde existe um carrinho de emergência disponível para uso caso seja necessário. Os desconfortos e riscos estarão relacionados à manobra de aferição da força e resistência muscular respiratórias, podendo ocorrer falta de ar, tonteira, aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca. Na presença de intercorrência, os procedimentos serão imediatamente interrompidos e, se necessário, será providenciado atendimento na unidade hospitalar INI/Fiocruz. O risco de identificação dos participantes será minimizado utilizando-se arquivos codificados, que só os pesquisadores do estudo terão acesso.

Benefícios:

Dentre os benefícios da participação, estão o conhecimento mais detalhado da saúde funcional da musculatura respiratória o que auxiliará no manejo clínico da doença e melhor entendimento

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-900

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 4.824.837

sobre a sua condição de saúde.”

Os riscos e benefícios envolvidos foram adequadamente avaliados no projeto, e explicitados os meios de minimização de risco.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo relevante no estudo da cardiopatia chagásica crônica que almeja melhorar os conhecimentos sobre a força e resistência respiratória nos pacientes com esta enfermidade que apresentam ou não insuficiência cardíaca. Esta avaliação diz respeito à resposta às pendências assinaladas no Parecer Consubstanciado do CEP INI de número 4.745.929, datado de 31/05/2021.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O questionário internacional sobre atividade física, versão curta, foi apresentado como anexo do protocolo de pesquisa.

Os pesquisadores apresentaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido corrigido de acordo com as pendências assinaladas no Parecer Consubstanciado do CEP INI de número 4.745.929, datado de 31/05/2021.

Recomendações:

Vide “Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações”.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Seguindo a Resolução CNS número 466 de 12/12/2012 e o Manual de Orientação: Pendências Frequentes em Protocolos de Pesquisa:

1) Na seguinte sentença: “Na presença de intercorrência, os procedimentos serão imediatamente interrompidos e, se necessário, será providenciado atendimento no complexo hospitalar do INI/Fiocruz.” Deve-se explicar de maneira simples ao participante do estudo o que significa “intercorrência”, que é um termo médico que não necessariamente é do conhecimento do leigo.

RESPOSTA: O termo “intercorrência” foi substituído pelas seguintes palavras: “Na presença de qualquer desconforto como cansaço, falta de ar ou tonteira durante a avaliação, esta será interrompida imediatamente (...)”

PENDÊNCIA ATENDIDA.

2) Acrescentar espaço no Rodapé para rubricas do participante e do pesquisador.

RESPOSTA: Foi acrescentado no rodapé espaço para as rubricas do participante e do pesquisador.

PENDÊNCIA ATENDIDA.

3) A folha de assinaturas não poderá vir em separado do texto no TCLE.

RESPOSTA: As assinaturas foram anexadas ao final do texto do TCLE sem constar em página

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-800

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

**INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ**



Continuação do Parecer: 4.824.837

separada.

PENDÊNCIA ATENDIDA.

4) Deverá estar explícita no TCLE a garantia de acesso ao resultado dos exames.

RESPOSTA: Foi acrescentado ao TCLE a seguinte frase: "Será garantido à você o acesso aos resultados da avaliação e de todos os exames realizados nesta pesquisa."

PENDÊNCIA ATENDIDA.

5) O contato exigido no TCLE deverá ser o do Comitê de Ética em Pesquisa do INI (e-mail, telefone), e não o da Vice-Direção de Pesquisa. Deverá vir acompanhado de uma explicação em linguagem simples do que significa um CEP.

RESPOSTA: Foi modificado o TCLE com a seguinte colocação: "(...) o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) com Seres Humanos do INI encontra-se à disposição para eventuais esclarecimentos éticos e outras providências que se façam necessárias (cep@ini.fiocruz.br; Tel: 21-3865-9585). O CEP regula as pesquisas que envolvem seres humanos visando garantir o respeito e a prevenção de danos."

PENDÊNCIA ATENDIDA.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1703189.pdf	17/06/2021 14:32:28		Aceito
Outros	IPAQ.docx	17/06/2021 14:31:55	CLARA PINTO DINIZ	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_alteracoes.docx	17/06/2021 14:29:51	CLARA PINTO DINIZ	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_final.docx	17/06/2021 14:27:21	CLARA PINTO DINIZ	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.doc	17/06/2021 14:24:52	CLARA PINTO DINIZ	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	13/05/2021 22:11:28	CLARA PINTO DINIZ	Aceito

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-900

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 4.824.837

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 03 de Julho de 2021

Assinado por:
Mauro Brandão Carneiro
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-900

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br