

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS
DOUTORADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS
INFECCIOSAS

FERNANDA DE SOUZA NOGUEIRA SARDINHA MENDES

IMPACTO DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIOS
FÍSICOS EM REABILITAÇÃO CARDIOPULMONAR
EM PACIENTES COM CARDIOPATIA CHAGÁSICA
CRÔNICA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO
(ESTUDO PEACH)

Rio de Janeiro

2018

IMPACTO DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIOS
FÍSICOS EM REABILITAÇÃO CARDIOPULMONAR
EM PACIENTES COM CARDIOPATIA CHAGÁSICA
CRÔNICA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO
(ESTUDO PEACH)

FERNANDA DE SOUZA NOGUEIRA SARDINHA MENDES

Tese apresentada ao programa de pós-graduação *Stricto Sensu* em pesquisa clínica em doenças infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientadores: Dr^a Andréa Silvestre de Sousa

Dr. Pedro Emmanuel Alvarenga Americano do Brasil

Rio de Janeiro
2018

Mendes, Fernanda de souza Nogueira Sardinha.

. Impacto de um programa de exercícios físicos em reabilitação cardiopulmonar em pacientes com cardiopatia chagásica crônica: ensaio clínico randomizado estudo PEACH / Fernanda de souza Nogueira Sardinha Mendes. - Rio de janeiro, 2018.

131 f.; il.

Tese (Doutorado) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2018.

Orientadora: Andréa Silvestre de Sousa.

Co-orientador: Pedro Emmanuel Alvarenga Americano do Brasil.

Bibliografia: Inclui Bibliografias.

1. Reabilitação cardíaca. 2. Exercício. 3. Cardiopatia chagásica crônica.
4. Insuficiência cardíaca. I. Título.

FERNANDA DE SOUZA NOGUEIRA SARDINHA MENDES

IMPACTO DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIOS
FÍSICOS EM REABILITAÇÃO CARDIOPULMONAR
EM PACIENTES COM CARDIOPATIA CHAGÁSICA
CRÔNICA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO:
(ESTUDO PEACH)

Tese apresentada ao programa de pós-graduação *Stricto Sensu* em pesquisa clínica em doenças infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientadores: Dr^a Andréa Silvestre de Sousa

Dr. Pedro Emmanuel Alvarenga Americano do Brasil

Aprovada em: / /

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Marcelo Teixeira de Holanda
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas ó Fiocruz

Prof. Dr. José Silvio de Oliveira Barbosa
Universidade do Estado do Rio de Janeiro ó UERJ

Prof. Dr. Sergio Salles Xavier
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas ó Fiocruz

Prof. Dr. Roberto Coury Pedrosa
Universidade Federal do Rio de Janeiro ó UFRJ

Prof. Dr. José Antonio Caldas Teixeira
Universidade Federal Fluminense ó UFF

**Aos meus filhos Dimitri e Benício,
fontes inesgotáveis de amor e felicidade.**

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha professora, colega de trabalho, amiga, comadre e também orientadora Andréa Silvestre de Sousa pela garra, luta pelo paciente, amizade e carinho. Você me ensina a ser uma médica melhor e a *õSilvestrarö* em prol do paciente. O principal motivo de estarmos aqui.

Ao meu co-orientador e amigo Pedro Emmanuel Alvarenga Americano do Brasil, por me aceitar como aluna, pelas análises, apoio, sugestões e conversas sobre assuntos aleatórios.

Ao amigo Mauro Felipe Felix Mediano, por sua imensa contribuição em cada fase deste trabalho: concepção, desenvolvimento e análise. Meu muito obrigada.

Aos Profissionais do Laboratório de Pesquisa Clínica em doença de Chagas ó INI/Fiocruz, em especial aos que contribuíram diretamente para este trabalho: Paula Simplício, Vivian Liane, Fernanda Carneiro, Sergio Salles, Marcelo Holanda, Roberto Saraiva, Henrique Veloso por todo incentivo no desenvolvimento do projeto.

Ao colega Fernando Cesar de Castro e Souza do INC por aceitar de bom grado este desafio de realizar os exames de forma gentil, sempre encaixando os pacientes em sua agenda com toda boa vontade. Obrigada!

Aos meus pacientes do INI que me ensinaram tudo sobre a doença de Chagas, me doaram seu tempo, suor e sangue para que essa tese pudesse ser escrita e merecem todo o meu respeito, admiração e dedicação. Obrigada a cada um de vocês.

Às *õmeninasö* do serviço de cardiologia. Cada uma de sua forma especial sempre dispostas a ajudar, realizar o auxílio para os exames, marcar e remarcar as consultas e cuidar da gente: Rosane, Fernanda, Camila e Maria. Vocês são nota 10!

Aos colegas de mestrado e doutorado com os quais caminhei durante as disciplinas que trouxeram café e alegria às aulas de estatística, computação, epidemiologia....

A todos os mestres da faculdade de Medicina da UFF, especialmente aos grandes responsáveis por me levarem para esse maravilhoso mundo da medicina do exercício e do esporte: Antonio Claudio Lucas da Nóbrega e José Antonio Caldas Teixeira. Obrigada pela inspiração e apoio esses anos.

Aos funcionários do Ensino por toda boa vontade em nos receber, orientar quanto às aulas, provas, datas, inscrições. Em especial à Priscila que, além de tudo, tornou-se uma amiga que até adivinhava o que vamos solicitar!

A todos os membros desta banca que aceitaram em participar desta defesa de tese e são referência em suas áreas de atuação tendo todo meu respeito e admiração. Muito obrigada!

Aos meus pais Leila e Ricardo que não cansam de me surpreender como seres humanos fantásticos. Eles têm uma história de vida de muita luta e vitórias; e sempre me mostraram o que levo pra minha vida: tudo o que você realmente quer, você consegue. Obrigada pelo amor incondicional, amizade, carinho com os netos e por me darem a melhor educação que eu poderia receber. Amo muito vocês.

Ao amor da minha vida Sergio que, me presenteou durante o doutorado com os filhos mais maravilhosos que existem. Você me mostra o lado bom da vida e só tenho a agradecer por termos essa sintonia linda, amizade e companheirismo. Obrigada pelo apoio, alegria, paciência e passeios com os bebês para que eu pudesse escrever. Você é incrível. Te amo.

À minha irmã Lorena, minha grande amiga. Uma pessoa com uma determinação em tudo o que faz, memória e inteligência invejáveis além de ser linda! Obrigada por estar sempre presente em minha vida mesmo estando mais longe que gostaríamos.

Aos meus amigos da vida Rodney, Leandro, Salinas, Juliana, Rachel e Manuela pelas risadas, conversas e encontros super divertidos. Vocês são demais!

À minha família: minhas afilhadas que eu amo como se fossem minhas: Julia e Mia, meus sobrinhos Lucas, Julia e Artur, minha avó Dalva, minha sogra querida Patricia, meus primos Natália e Fabiano, meus cunhados Fabrício, Elizabeth, Paulo e Lance por entenderem minha ausência em muitas comemorações.

Agradeço a Deus por iluminar minha vida, me dar força e paz.

Mendes, F.S.N.S. **Impacto de um programa de exercícios físicos em reabilitação cardiopulmonar em pacientes com cardiopatia chagásica crônica: ensaio clínico randomizado (ESTUDO PEACH)**. Rio de Janeiro, 2018. Tese [Doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] ó Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz.

RESUMO

Introdução: O papel do exercício na prevenção secundária de eventos cardiovasculares é reconhecido e aceito por inúmeras organizações de saúde, sendo importante terapia não medicamentosa para diversos grupos de cardiopatias. Apesar dos reconhecidos benefícios do exercício, poucos estudos avaliaram os efeitos desse tipo de intervenção em pacientes com cardiopatia de chagásica crônica (CCC). **Objetivo:** Avaliar o efeito do treinamento físico sobre a capacidade funcional, função cardíaca, força da musculatura respiratória, composição corporal e biomarcadores clínicos na cardiopatia chagásica crônica. **Métodos:** Foi realizado um ensaio clínico randomizado de superioridade incluindo pacientes com CCC com disfunção sistólica ventricular isolada ou com insuficiência cardíaca, respectivamente estágios B2 e C de acordo com o Consenso Brasileiro de Doença de Chagas. O grupo de intervenção realizou a reabilitação cardíaca com treinamento físico três vezes por semana durante seis meses e foi comparado com o grupo controle sem exercício. Ambos os grupos receberam as mesmas orientações nutricionais e informações sobre o uso de medicamentos mensalmente, sendo mantidos em tratamento médico de acordo com o Consenso Brasileiro de doença de Chagas. O desfecho primário foi a modificação do consumo de oxigênio de pico durante o teste de exercício cardiopulmonar. Os desfechos secundários foram modificações em outras variáveis do teste de exercício cardiopulmonar, função cardíaca através do ecocardiograma, força muscular respiratória, composição corporal e biomarcadores clínicos, todos avaliados no início do estudo, com três e seis meses após a randomização. Trinta pacientes foram aleatoriamente designados para exercício ou controle, na proporção de 1:1. **Resultados:** Trinta pacientes (20 homens e 10 mulheres) foram incluídos no estudo sem nenhuma perda de seguimento durante seis meses de acompanhamento. A maioria das características clínicas foram similares entre os grupos na linha de base. O grupo submetido ao treinamento físico com exercícios demonstrou incremento no VO_2 pico ($=+4,56$; $p=0,004$); MET ($=+1,3$; $p=0,003$), pulso de O_2 ($=+2,67$; $p=0,032$), ventilação-minuto máxima ($=+13,89$; $p<0,0001$), VO_2 do limiar anaeróbio ($=+3,73$; $p=0,049$), nos níveis de HDL-colesterol ($=+8,56$; $p=0,007$) e LDL-colesterol ($=+43,25$; $p=0,044$) além de diminuição do déficit aeróbio funcional ($=-14,99$; $p=0,006$) após seis meses de intervenção. Houve aumento com três e seis meses de intervenção da velocidade do esforço máximo (3m: $=+0,53$; $p=0,035$ e 6m: $=+0,70$; $p=0,005$) e inclinação do esforço máximo (3m: $=+2,05$; $p=0,007$ e 6m: $=+2,83$; $p<0,0001$). Além disso, após três meses o mesmo grupo apresentou diminuição da pressão arterial sistólica máxima no TECP ($=-13,36$; $p=0,035$), diminuição da relação E/e' ($=-3,01$; $p=0,033$), da pressão do átrio esquerdo ($=-3,64$; $p=0,039$). **Conclusão:** Demonstrou-se o benefício do treinamento físico associado ao programa de reabilitação cardíaca em pacientes com CCC através do incremento objetivo da capacidade funcional de indivíduos com disfunção sistólica ou insuficiência cardíaca, reforçando a ideia de que centros de cuidado integral envolvendo exercício podem ser adotados como uma importante terapia adicional no tratamento de pacientes com CCC.

Palavras Chave: reabilitação cardíaca, exercício, cardiopatia chagásica crônica, insuficiência cardíaca.

Mendes, F.S.N.S. **Impact of a physical exercise in a cardiopulmonary rehabilitation program in patients with Chagas heart disease: randomized controlled trial (PEACH study)**. Rio de Janeiro, 2018. Tese [Doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] ó Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz.

ABSTRACT

Introduction: The role of exercise in secondary prevention of cardiovascular events is recognized and accepted by many health organizations as an important non-drug therapy for several groups of cardiopathies. Despite the recognized benefits of exercise, few studies have evaluated the effects of this intervention in patients with chronic Chagas heart disease (CHD). **Objective:** To evaluate the effect of physical training on functional capacity, cardiac function, respiratory muscle strength, body composition and biomarkers in CHD. **Methods:** A superiority randomized clinical trial was performed including CHD patients with ventricular systolic dysfunction or with heart failure, respectively stages B2 and C according to the Brazilian Consensus on Chagas Disease. The intervention group underwent cardiac rehabilitation with physical training three times a week for six months and was compared with a control group without exercise. Both groups received monthly the same nutritional guidelines and information about the use of medicines according to the Brazilian Consensus of Chagas disease. The primary endpoint was the modification of peak oxygen consumption (peak VO_2) during the cardiopulmonary exercise test. Secondary outcomes were changes in other variables of cardiopulmonary exercise test, cardiac function by echocardiogram, respiratory muscle strength, body composition and biomarkers, all assessed at baseline, three and six months after randomization. Thirty patients were randomly assigned to exercise or control at the ratio of 1:1. **Results:** Thirty patients (20 men and 10 women) were included in the study without any loss of follow-up for six months. Most of the clinical characteristics were similar between baseline groups. The group submitted to physical exercise training showed an increase in peak VO_2 ($=+4.56$, $p=0.0046$); on O_2 pulse ($=+2.67$, $p=0.032$), on VO_2 of the anaerobic threshold ($=+3.73$, $p=0.049$), in the HDL-cholesterol levels ($=+8.56$, $p=0.007$) and LDL cholesterol ($=+43.25$, $p=0.044$) in addition to a decrease in the functional aerobic deficit ($=-14.99$; $p=0.006$) after six months of intervention. There was an increase in three and six months of intervention of the maximum effort velocity (3m: $=+0.53$, $p=0.035$ and 6m: $=+0.70$, $p=0.005$) and incline of the maximum effort (3m: $=+2.05$, $p=0.007$ and 6m: $=+2.83$, $p<0.0001$). In addition, after three months, the same group presented a decrease in the maximum systolic blood pressure ($=-13.36$, $p=0.035$), on the E/e' ratio ($=-3.01$, $p=0.033$) and of the left atrial pressure ($=-3.64$, $p=0.039$). **Conclusion:** The benefit of physical training associated with the cardiac rehabilitation program in patients with CHF was demonstrated through the increase in the functional capacity of individuals with systolic dysfunction or heart failure, reinforcing the idea that integral care centers involving exercise should be adopted as an additional and important therapy in treatment of patients with CHD.

Key words: cardiac rehabilitation, exercise, chronic chagasic cardiopathy, heart failure.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1. CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA.....	16
2.2. PROGRAMAS DE REABILITAÇÃO CARDIOPULMONAR.....	18
2.3. REABILITAÇÃO NA CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA.....	21
3. JUSTIFICATIVA	23
4. OBJETIVOS	24
4.1. OBJETIVO PRINCIPAL	24
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
5. MÉTODOS	25
5.1. DESENHO E POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	25
5.1.1. Critérios de Inclusão	25
5.1.2. Critérios de Exclusão	25
5.1.3. Cálculo Amostral	25
5.1.4. Fluxo das Avaliações	26
5.2. INTERVENÇÃO	27
5.2.1. Orientação Nutricional	27
5.2.2. Orientação do Uso de Medicamentos	28
5.2.3. Intervenção com Exercícios Físicos	29
5.3. PROCEDIMENTOS DE MEDIDA.....	29
5.3.1. Teste de Exercício Cardiopulmonar	29
5.3.2. Avaliação Nutricional	31
5.3.3. Avaliação do Uso de Medicamentos	32
5.3.4. Composição Corporal	32
5.3.5. Biomarcadores clínicos	33
5.3.6. Função Cardíaca Avaliada ao Ecocardiograma	33
5.3.7. Força da Musculatura Respiratória	33
5.4. ANÁLISE DE SEGURANÇA.....	34
5.4.1. Análise Interina e Critérios para Suspensão ou Encerramento da Pesquisa	35
5.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	36
6. ASPECTOS ÉTICOS	37

6.1. COOPERAÇÃO ESTRANGEIRA	38
6.2. ARMAZENAMENTO DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS	38
6.3. PROPRIEDADE INTELECTUAL	38
7. LIMITAÇÕES	39
8. ARTIGOS	40
8.1. ARTIGO 1	41
8.2. ARTIGO 2	65
9. RESULTADOS COMPLEMENTARES	88
10. CONCLUSÃO	94
11. PERSPECTIVAS FUTURAS	95
12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	96
13. APÊNDICES	102

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 ó Fitas de medicamentos entregues mensalmente e individualmente aos pacientes do estudo separadas por horários e dias da semana.

Figura 2 - Diferença do VO_2 pico ajustando pela linha de base.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

A ó onda de contração atrial

ACC/AHA ó *American College of Cardiology / American Heart Association*

CCC - cardiopatia chagásica crônica

E ó onda de enchimento rápido ventricular

$e\phi$ ó velocidade máxima do deslocamento miocárdico ao Doppler tecidual no início da diástole

$E/e\phi$ relação da velocidade entre onda E do fluxo transmitral e $e\phi$ do Doppler tecidual

ESC ó *European Society of Cardiology*

FAI ó déficit aeróbico funcional

FC ó frequência cardíaca

FEVE ó fração de ejeção do ventrículo esquerdo

Fiocruz ó Fundação Oswaldo Cruz

Funasa ó Fundação Nacional de Saúde

HDL-c ó lipoproteína de alta densidade-colesterol

IC ó insuficiência cardíaca

IMC ó Índice de Massa Corpórea

INI ó Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

IPAQ ó *International Physical Activity Questionnaire*

LA ó limiar anaeróbico

LDL-c ó lipoproteína de baixa densidade-colesterol

MET ó equivalente metabólico

O₂ ó oxigênio

OMS ó Organização Mundial da Saúde

OUES ó eficiência ventilatória no consumo de oxigênio (*oxygen uptake efficiency slope*)

PAE ó pressão do átrio esquerdo

PRCP ó programas de reabilitação cardiopulmonar

PEM ó pressão expiratória máxima

PIM ó pressão inspiratória máxima

QFCA ó questionário de frequência de consumo alimentar

R ó coeficiente respiratório

S_{VDØ} ó velocidade ao Doppler tecidual do miocárdio do ventrículo direito na sístole

SBC ó Sociedade Brasileira de Cardiologia

T_{1/2} VO₂ ó tempo de decaimento de 50% do VO₂ pico

TAPSE ó *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*

TCLE ó termo de consentimento livre e esclarecido

TECP ó teste de exercício cardiopulmonar

VCO₂ ó produção de gás carbônico

VE ó ventilação minuto

VE/VCO₂ slope ó equivalente ventilatório de CO₂

VO₂ ó consumo de oxigênio

VO₂ pico ó pico de consumo de oxigênio

1. INTRODUÇÃO

A doença de Chagas é um importante problema de saúde pública mundial apesar de permanecer como condição negligenciada, conforme classificação da Organização Mundial de Saúde. A partir de 1990, iniciou-se um grande avanço no controle vetorial e na avaliação dos bancos de sangue em diversos países latino-americanos, o que trouxe uma redução importante na transmissão desta condição infecciosa. Apesar disso, a doença de Chagas ainda se mostra como uma enfermidade de grande relevância epidemiológica, especialmente na América Latina, por acometer quase seis milhões de pessoas nesta região. Uma estimativa de 2015 revela que mais de 80% das pessoas atingidas pela doença de Chagas no mundo não têm acesso ao diagnóstico e tratamento desta enfermidade (Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015).

A infecção é causada pelo *Trypanosoma cruzi* que causa um extenso processo inflamatório com lesão celular levando a extensas áreas de fibrose. Este protozoário tem tropismo principalmente pela musculatura cardíaca e musculatura lisa do trato gastrointestinal, podendo levar a danos permanentes nestes órgãos, que culminam em uma morbidade e mortalidade relevantes (Bern, 2015; Pérez-Molina e Molina, 2018).

A cardiopatia chagásica crônica (CCC) é a forma clínica sintomática mais prevalente e com maior carga de morbimortalidade da doença, ocorrendo através de progressão lenta e geralmente contínua. Ocorre em cerca de 30% dos pacientes, sendo suas principais manifestações clínicas as arritmias cardíacas, os fenômenos tromboembólicos e a insuficiência cardíaca (IC). Uma vez instaladas essas comorbidades, o paciente apresenta piora progressiva de sua capacidade funcional, o que leva a uma maior limitação de suas atividades diárias (Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015). O paciente conta com uma gama de tratamentos medicamentosos e comportamentais que, em sua maioria, foram estudados em pacientes com lesões cardíacas de outras etiologias que não a chagásica, o que não leva em conta a especificidade da doença com suas peculiaridades e gravidade.

Um dos tratamentos já extensamente estudados e validados para pacientes com lesões miocárdicas em geral, é o exercício físico, o qual traz melhorias em diversas esferas clínicas do paciente com cardiopatias (O'Connor et al., 2009; Gielen et al., 2015). Como tais estudos não contemplam de forma significativa a CCC, permanece a necessidade de confirmar o benefício do exercício para esta população. Reconhece-se que os principais

benefícios do exercício físico são efeitos anti-inflamatórios, melhora da função autonômica, endotelial, metabólica e musculoesquelética, o que resultaria uma menor progressão da doença cardíaca. Sendo a CCC uma doença infecciosa com características pró-inflamatórias, o exercício físico seria realmente benéfico neste subgrupo de pacientes?

Portanto, o presente estudo tem por finalidade avaliar o efeito do exercício em variáveis que medem a capacidade funcional, função cardíaca, musculatura respiratória, composição corporal e biomarcadores clínicos como forma de ajudar a preencher esta lacuna do conhecimento.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA

A doença de Chagas é uma enfermidade sistêmica causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* e transmitida aos seres humanos por um inseto hematófago, tendo sido descrita inicialmente pelo cientista brasileiro Carlos Chagas no início do século XX (Chagas, 1909). Afeta atualmente cerca de 6-7 milhões de indivíduos no mundo (WHO, 2018). Na América Latina, mais de 100 milhões de pessoas ainda se encontram sob risco de infecção, o que corresponde a 25% do número total de latino-americanos em dados dos anos 80 (Rassi e Marin-Neto, 2010). O processo de globalização desencadeou deslocamentos populacionais mais frequentes para todos os continentes do mundo. Tal fenômeno ocorreu com a migração de populações com a doença de Chagas levando esta enfermidade sobretudo para a América do Norte e Europa, o que fez crescer o interesse da comunidade científica mundial nessa patologia (Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015).

A partir de dados de 2010 da Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que, no Brasil, pouco mais de um milhão de pessoas estejam infectadas (Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015) com redução significativa nos últimos anos, principalmente após a erradicação da transmissão vetorial pelo *Triatoma infestans* (Ferreira e Silva, 2006). De acordo com dados da Fundação Nacional de Saúde (Funasa) e da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), o número de óbitos registrado devido à doença de Chagas é de aproximadamente cinco mil por ano, com uma tendência à redução na mortalidade (Martins-Melo et al., 2012), e queda significativa do número de mortes atribuídas à doença de Chagas nos últimos 30 anos no Brasil.

Apesar dessa tendência de queda da incidência e da mortalidade atribuída à doença de Chagas, esta infecção ainda tem uma relevante morbidade e mortalidade, sendo a principal causa de cardiomiopatia não-isquêmica na América Latina (Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015).

A doença de Chagas pode ser classificada evolutivamente em duas fases: aguda e crônica (Ministério da Saúde, 2005). A fase aguda pode ocorrer devido à infecção primária ou a reativação de fase crônica, sendo geralmente caracterizada pela ausência de sintomas ou pela presença de sintomas leves e inespecíficos. Na fase crônica, quatro formas clínicas

podem ocorrer: indeterminada, cardíaca, digestiva e mista (com acometimento cardíaco e digestivo no mesmo paciente).

Estima-se que 20-30% dos pacientes com doença de Chagas irão desenvolver a forma crônica cardíaca. Destes, 10% apresentam pior prognóstico e são caracterizados por desenvolverem anormalidades no sistema de condução, bradiarritmias/taquiarritmias, aneurismas apicais, insuficiência cardíaca, tromboembolismo e morte súbita (Rassi e Marin-Neto, 2010). A forma cardíaca pode ocorrer com ou sem disfunção ventricular global. Geralmente é associada à disfunção sistólica biventricular, com predomínio de sintomas de congestão sistêmica e correspondendo ao mecanismo de morte em 25% dos pacientes com a cardiopatia, muitos dos quais ainda jovens (Coura e Borges-Pereira, 2010), o que gera grande impacto social e médico-trabalhista (Nunes et al., 2013).

A IC crônica habitualmente instala-se 20 anos ou mais após a infecção original. O remodelamento ventricular da cardiopatia chagásica ocorre inicialmente por hipertrofia, com posterior dilatação da cavidade ventricular. Essa hipertrofia extrínseca evolui levando à dilatação cardíaca e hipocinesia generalizadas, com perda progressiva da capacidade de ejeção ventricular, conferindo o padrão hemodinâmico de cardiomiopatia dilatada à cardiopatia chagásica crônica (Andrade et al., 2011). Existem evidências de alterações precoces da função diastólica, detectadas através do ecocardiograma, as quais refletem a restrição miocárdica decorrente do enrijecimento cardíaco provocado pelo caráter fibrosante da CCC (Barros et al., 2001). A apresentação clínica mais frequente é IC biventricular, com predominância dos sintomas relacionados ao maior comprometimento do ventrículo direito (estase jugular, hepatomegalia, ascite e edema de membros inferiores), associada a arritmias ventriculares, atriais e distúrbios de condução atrioventricular e intraventricular (Acquatella, 2007; Andrade et al., 2011). Com a redução na mortalidade da doença e aumento na expectativa de vida, houve uma mudança do perfil epidemiológico da população com CCC nos últimos anos, o que acaba tendo uma maior prevalência de IC clínica. Este número crescente de casos crônicos gera um grave problema de saúde pública, dada a escassez de centros de tratamento especializados, com acesso à terapia farmacológica e não farmacológica para esses pacientes, o que permitiria um aumento real de sua sobrevida e qualidade de vida.

2.2. PROGRAMAS DE REABILITAÇÃO CARDIOPULMONAR

Os programas de reabilitação cardiopulmonar (PRCP) trabalham através da integração de uma equipe multidisciplinar que promove a redução do risco cardiovascular, sendo recomendados (Classe I, nível de evidência A) pelas sociedades de cardiologia americanas (ACC/AHA) (Corrà et al., 2010), européia (ESC) (Corrà et al., 2010) e brasileira (SBC) (Carvalho et al., 2006) no tratamento de pacientes com cardiopatias. Além disso, são considerados custo-efetivos após eventos cardíacos adversos, visto que melhoram o prognóstico através da redução de hospitalizações e do gasto nos cuidados à saúde, enquanto prolongam a sobrevida e melhoram a qualidade de vida (Carvalho et al., 2006; Corrà et al., 2010).

A doença cardiovascular é a principal causa de morte nos dias de hoje, inclusive no Brasil, com número crescente de indivíduos sob risco de eventos agudos, como o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral, ou de cardiopatias crônicas, com potencial evolução para disfunção miocárdica. O estilo de vida ocidental confere ao homem moderno um perfil metabólico de alto risco, associando sobrepeso, dieta inadequada, dislipidemia, intolerância a glicose, sedentarismo e hábitos nocivos, como o tabagismo. Visando a redução da morbi-mortalidade dos indivíduos acometidos e dos gastos com novos eventos agudos, as sociedades de cardiologia promoveram o desenvolvimento de programas de prevenção e reabilitação cardíaca, com uma abordagem multidisciplinar, contando com a participação de médicos (cardiologia, pneumologia e medicina do exercício), professores de educação física, fisioterapeutas, nutricionistas, farmacêuticos, psicólogos e assistentes sociais. Os pacientes são submetidos à avaliação clínica com abordagem ampla, envolvendo aconselhamento de atividades físicas regulares, treinamento supervisionado com exercício, aconselhamento dietético e nutricional com controle do peso, tratamento de dislipidemias, monitoramento clínico, avaliação e incentivo de adesão a medicamentos e medidas de auto-cuidado, cessação do tabagismo, prevenção de lesões osteomioarticulares e suporte psicossocial. Por definição, os programas de reabilitação cardiopulmonares são multiprofissionais, embora o cerne desta abordagem seja o aconselhamento de atividades físicas e o treinamento com exercícios (Carvalho et al., 2006; Corrà et al., 2010). Os principais benefícios do exercício físico são efeitos anti-inflamatórios, melhora da função autonômica, endotelial, metabólica e musculoesquelética resultando em uma menor progressão da doença cardíaca (Herdy et al., 2014). Além disso,

o treinamento aeróbico continuado promove um aumento no pico de consumo de oxigênio (VO_2 pico), que é associado não apenas à melhora de capacidade funcional e qualidade de vida, mas também ao aumento da sobrevida (Davies et al., 2010).

O exercício deve ser prescrito após uma avaliação individualizada, que inclui estratificação de risco, além de análise de características comportamentais do paciente e de atividades físicas prévias. Idealmente, orienta-se uma atividade de 30-60 minutos, 3-4 vezes por semana, iniciando com 50% da carga máxima ou VO_2 pico, com aumento gradual até 70% da carga total, promovendo um gasto energético de 1000-2000 kcal/semana. Treinamento de resistência deve ser incluído pelo menos duas vezes na semana. A fase inicial (primeiros 3-6 meses) geralmente é realizada sob supervisão médica, dentro de um programa de reabilitação, sendo avaliada a resposta individual e tolerabilidade, devendo ser prontamente identificados fatores que possam exigir a modificação ou interrupção do programa, desde infecções até arritmias que contraindiquem uma sobrecarga hemodinâmica (Piepoli et al., 2010). Neste ambiente supervisionado, o início do programa é considerado seguro, mesmo após eventos coronarianos agudos, intervenções percutâneas ou cirúrgicas, em IC (Classe funcional II-III) e pós-transplante cardíaco, independente da presença de marcapassos, ressincronizadores ou cardiodesfibriladores (Herdy et al., 2014).

O sucesso do PRCP, atingindo os objetivos de melhora de classe funcional e qualidade de vida, depende de uma prescrição inicial eficiente de exercícios, com avaliações sucessivas da necessidade de incrementos da carga. Um teste de esforço máximo ou limitado por sintomas pode ser utilizado para se definir a carga inicialmente prescrita. No entanto, principalmente para pacientes com disfunção ventricular, a avaliação ideal deveria ser baseada no VO_2 pico medido de forma direta, valor obtido através do teste de exercício cardiopulmonar (TECP) (Piepoli et al., 2010).

O TECP é um exame abrangente, capaz de mensurar quantitativamente a resposta cardiovascular, pulmonar e metabólica ao exercício. Com instrumentos cada vez mais disponíveis de avaliação da troca gasosa, adicionados aos dados hemodinâmicos, eletrocardiográficos e clínicos do teste de esforço convencional, é possível avaliar a função cardiorrespiratória, através da mensuração direta da ventilação minuto (VE), consumo de oxigênio (VO_2) e produção de gás carbônico (VCO_2), além da identificação não invasiva do limiar anaeróbico e do ponto de compensação respiratório. Pela associação desses dados é possível realizar uma avaliação funcional objetiva, diagnóstica e prognóstica de afecções

cardiovasculares e pulmonares, permitindo uma prescrição individualizada e otimizada do exercício (Balady et al., 2010; Meneghelo et al., 2010; Arena e Sietsema, 2011).

Uma das principais vantagens da utilização do TECP é a redução da margem de erro na quantificação do VO_2 pico, que é da ordem de 20-30% no teste de esforço convencional para menos de 5% no TECP (Balady et al., 2010). Pela importância clínica, diagnóstica e prognóstica dessa variável, esse erro deve ser considerado substancial, já que pode corresponder ao grau de melhora do paciente após meses de um PRCP, o qual poderia ser subestimado, ou, até mesmo indicar uma avaliação para transplante cardíaco, por exemplo. Além disso, em pacientes com disfunção sistólica e IC, as avaliações combinadas das variáveis ventilatórias e hemodinâmicas permitem o diagnóstico diferencial da causa da limitação funcional ó cardiovascular central, pulmonar ou musculoesquelética. Dessa forma, para a realização de um PRCP de excelência, torna-se necessária a realização prévia e seriada do TECP, permitindo uma prescrição inicial individualizada e otimizada do treinamento com exercícios, além da aferição direta dos benefícios em longo prazo do programa.

Os benefícios de terapias medicamentosas no paciente com disfunção ventricular são bem estabelecidos, principalmente com efeitos no remodelamento miocárdico e biomarcadores clínicos (Ponikowski et al., 2016); no entanto, a prescrição regular de exercícios físicos, embora comprovadamente segura e custo-efetiva, tem sido negligenciada em todo o Brasil, independente da etiologia da cardiopatia (Carvalho et al., 2006). Provavelmente, gastos com reinternações e novos eventos clínicos seriam reduzidos com os benefícios da atividade física supervisionada e da multidisciplinaridade da reabilitação cardíaca (Carvalho et al., 2006; Corrà et al., 2010; Davies et al., 2010).

Em metanálise, avaliando os efeitos do treinamento em exercício na IC sistólica e outras etiologias, identificou-se melhora da qualidade de vida e redução de hospitalizações relacionadas à IC, independente do grau de disfunção ventricular, tipo de reabilitação cardiopulmonar, intensidade do exercício ou tempo de seguimento no programa (Davies et al., 2010). Foram avaliados 19 estudos, compreendendo 3647 pacientes, em geral do sexo masculino (entre 43 a 100% das amostras), de baixo a moderado risco (Classe Funcional II-III) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) inferior a 40%. Não foi confirmado, no entanto, qualquer efeito na sobrevida, tanto em curto como em longo prazo. Isso pode ser justificado pela baixíssima adesão ao treinamento físico descrita no estudo HF-ACTION (Corrà et al., 2010), o mais robusto em termos de número de casos,

compreendendo 2331 pacientes (mais de 60% da amostra da meta-análise). Como apenas 30% dos pacientes mantiveram o treinamento físico nesse estudo, tal fato pode ter influenciado a falta de redução da mortalidade em seu desfecho primário. Importante mencionar que nesta metanálise não há menção de indivíduos acometidos pela CCC.

2.3. REABILITAÇÃO NA CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA

O tratamento da CCC segue as diretrizes de outras cardiopatias, embora esta população seja diferente em termos de complicações e mortalidade por sua característica pró-inflamatória e com manifestações arritmicas, tromboembólicas e de IC. Assim como o tratamento medicamentoso, a prescrição e efeitos do exercício físico nesta população com disfunção miocárdica pela doença de Chagas carecem de estudos específicos, já que esta é uma população frequentemente excluída dos ensaios clínicos de cardiopatia geral.

Até a presente data, três estudos avaliaram os efeitos do treinamento em exercício na CCC. O primeiro, publicado em novembro de 2010, avaliou pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda (n=40), o qual demonstrou melhora na capacidade funcional e qualidade de vida, sem efeitos adversos durante o programa de exercícios (Lima et al., 2010). Entretanto, algumas considerações devem ser feitas acerca deste trabalho. Em primeiro lugar, mais da metade dos pacientes não apresentava IC clínica (62% em classe funcional I), e o restante estava, apenas, em classe funcional II; a reabilitação limitou-se ao treinamento com exercícios e não à abordagem multidisciplinar sugerida pelas atuais diretrizes; e por fim, a análise do VO_2 foi realizada de forma indireta pelo teste ergométrico, com margem de erro considerável, em detrimento da aferição direta pelo TECP. O segundo artigo, publicado em 2012, avaliou a capacidade funcional após um programa de exercícios envolvendo 18 pacientes com CCC entre 30 e 72 anos através de duas medidas diretas com o TECP (antes do treinamento e após seis meses) mostrando melhora do VO_2 acima de 10%. Uma limitação do estudo que deve ser ressaltada é o número de participantes da pesquisa com sua grande maioria do sexo feminino. Como a CCC tem a evolução da doença de forma mais grave em homens, (Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015), ter uma população com 72,22% de pessoas do sexo feminino, pode limitar a avaliação do sucesso da intervenção. Uma outra limitação digna de nota é a ausência de um grupo controle para comparação. O artigo só menciona que os pacientes tem CCC sem especificar o grau de disfunção miocárdica da amostra (Fialho et al., 2012).

Diante dessa necessidade de novos estudos, um terceiro trabalho foi realizado (Mediano et al., 2016). Um estudo piloto com doze pacientes acompanhados por um período de oito meses foi realizado durante a implantação do programa de reabilitação cardíaca do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI), unidade de assistência, ensino e pesquisa da Fiocruz, situada no Rio de Janeiro. Os resultados demonstraram uma melhora do VO_2 e do déficit aeróbico funcional (FAI) avaliados por meio de TECP, melhora da FEVE e força da musculatura respiratória após oito meses, sem alterações significativas para as outras variáveis avaliadas. Vale ressaltar que, por se tratar de um estudo piloto, não foram realizadas comparações com grupo controle, dificultando a interpretação dos dados em função do caráter progressivo da IC de etiologia chagásica (Rassi e Marin-Neto, 2010). Dessa forma, surgiu a necessidade de se realizar um estudo com grupo de comparação, no intuito de melhor elucidar os efeitos do exercício sobre a capacidade funcional em indivíduos com IC por doença de Chagas.

Considerando a escassez de dados sobre o assunto na doença de Chagas e a importância do INI/Fiocruz no meio acadêmico e científico, tornou-se imprescindível desenvolver esta experiência em nosso centro, o que permitirá difundir conhecimento para o benefício de inúmeros pacientes tão negligenciados em todo o mundo.

3. JUSTIFICATIVA

O exercício físico tem sido considerado uma importante e segura estratégia de intervenção para a melhoria da saúde em pacientes com doenças cardiovasculares, com uma boa relação custo-efetividade (Herdy et al., 2014). Entretanto, as recomendações não são específicas para pacientes com doença de Chagas, os quais têm pouca representatividade nos ensaios clínicos. Até o momento, a condução do tratamento da CCC é baseada em recomendações direcionadas para outras etiologias, extrapoladas para esta condição clínica. Desse modo, surge a necessidade de avaliar se tais recomendações podem ser utilizadas para a população de indivíduos com CCC, principalmente no que se refere aos efeitos da intervenção com exercícios físicos na saúde.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar o efeito do exercício físico em um programa de reabilitação cardíaca na capacidade funcional, mensurada através do VO_2 pico no TECP, de indivíduos com CCC submetidos a um protocolo randomizado e controlado.

4.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Avaliar o efeito do exercício em pacientes com cardiopatia chagásica crônica, submetidos a um protocolo randomizado e controlado nos seguintes desfechos:

- Outras variáveis do TECP;
- Função cardíaca através do ecocardiograma;
- Força da musculatura respiratória;
- Composição corporal;
- Biomarcadores clínicos.

5. MÉTODOS

5.1. DESENHO E POPULAÇÃO DO ESTUDO

5.1.1. Critérios de Inclusão

O presente trabalho consistiu em um ensaio clínico randomizado realizado em pacientes com idade acima de 18 anos, com CCC e disfunção sistólica ventricular moderada a grave isolada ou associada à IC, respectivamente estágios B2 ou C da cardiopatia (Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015), que estivessem clinicamente estáveis nos últimos três meses (Classe Funcional I-III), em tratamento otimizado e pleno do bloqueio neuro-humoral, com adesão ao tratamento ambulatorial, sedentários, com disponibilidade de participar de um programa de reabilitação cardíaca supervisionado, três vezes por semana durante um período mínimo de seis meses e que se encontravam aptos a realizar exercícios físicos com supervisão médica. Todos os pacientes recrutados faziam acompanhamento médico regular no ambulatório de doença de Chagas do INI/Fiocruz.

5.1.2. Critérios de Exclusão

Constituíram critérios de exclusão: alterações motoras ou falta de coordenação que limitassem o exercício; que apresentassem outras cardiopatias que não de etiologia chagásica; doenças sistêmicas agudas ou mal controladas; infecções sistêmicas; gestação; doença pulmonar obstrutiva ou restritiva; tabagismo vigente; instabilidade clínica ou contra-indicações permanentes à realização de testes de estresse hemodinâmico.

5.1.3. Cálculo Amostral

O cálculo do tamanho da amostra teve como base estudo publicado por Freyssin *et al.* (Freyssin *et al.*, 2012), que estimou uma modificação no consumo máximo de oxigênio de 2,9 ml/kg/min com desvio-padrão de 2,0 ml/kg/min associada à prática de exercícios físicos em PRCP em indivíduos com IC de outras etiologias. Utilizando poder para o teste de 90% e 5% de nível de significância e aumentando o tamanho amostral em 50% em

função de eventuais perdas e recusas, um total de 30 indivíduos foram necessários para a realização do presente estudo.

5.1.4. Fluxo das Avaliações

Os indivíduos foram encaminhados pelos seus médicos assistentes e convidados a participar do projeto de pesquisa. Caso o paciente concordasse em participar do estudo, sua primeira visita consistia em uma consulta com intuito de avaliar o quadro clínico geral, exame clínico, nível de atividade física através do *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ). Foi utilizada a versão curta deste questionário contendo oito perguntas, previamente adaptada e validada para uso na população brasileira (apêndice 1) (Pardini et al., 2001). Nesta avaliação, a duração e frequência de atividades foram classificadas como vigorosas, moderadas, caminhadas e hábitos sedentários nos últimos sete dias, permitindo que os indivíduos fossem alocados em quatro diferentes categorias: muito ativo, ativo, irregularmente ativo ou sedentário, sendo as duas primeiras categorias consideradas atividades físicas regulares, que excluíam o voluntário do estudo. Além disso, foram registrados os medicamentos regularmente utilizados e avaliadas as indicações e contraindicações para a prática de atividade física. Previamente ao encaminhamento dos pacientes para a realização do TECP, os mesmos eram orientados sobre a utilização da esteira, sendo demonstrado individualmente como realizar a caminhada no aparelho, independente da prática prévia do paciente em caminhar em uma esteira ergométrica. Os pacientes realizavam uma curta caminhada de cerca de três minutos de modo a se igualar a experiência dos pacientes que já conheciam o equipamento aos que nunca tinham andado em esteira ergométrica, o que representava a maioria dos participantes. Uma vez sanadas as eventuais dúvidas relacionadas ao projeto de pesquisa e obtida a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (apêndice 2), o paciente era incluído no estudo.

Na segunda visita, foi realizado o TECP no Instituto Nacional de Cardiologia, através de um avaliador cego em relação à randomização, contando com toda a estrutura de um hospital para atender a eventuais intercorrências.

Por fim, em uma terceira visita novamente no INI/Fiocruz, os indivíduos realizaram coleta de sangue para avaliação de biomarcadores, ecocardiograma transtorácico, avaliação do uso de medicamentos, nutricional, composição corporal e manovacuometria. Todos os pacientes foram submetidos às avaliações na linha de base, com três e seis meses do estudo.

Se apto, e após a realização de todas as avaliações na linha de base, o paciente era randomizado para intervenção com exercícios ou controle. A randomização foi realizada por blocos e por estrato de classificação da doença (B2 ou C), utilizando-se programa específico (WinPepi). A lista de randomização foi gerada por um profissional independente e transferida para envelopes individuais, lacrados e opacos, sendo repassados à equipe de pesquisadores. Os participantes do estudo foram alocados aleatoriamente em dois grupos de 15 indivíduos na proporção de 1:1: grupo de exercício e controle.

5.2. INTERVENÇÃO

Todos os pacientes de ambos os grupos mantiveram-se em acompanhamento ambulatorial regular pela equipe clínica da coorte de origem no INI/Fiocruz, dentro da rotina de atendimento habitual, com o objetivo de seguir a terapia medicamentosa otimizada.

Os dois grupos, tanto de intervenção como de controle, receberam, de forma idêntica, orientações nutricionais e do uso de medicamentos. O grupo de exercícios realizou sessões de reabilitação cardíaca com exercícios físicos três vezes por semana, sob supervisão da equipe clínica.

5.2.1. Orientação Nutricional

A orientação nutricional consistiu em ajustes individualizados sobre hábitos alimentares, ingestão hídrica e alterações gastrintestinais. Tais orientações ocorreram de acordo com o estado nutricional (desnutrição, eutrofia, pré-obesidade e obesidade), presença de comorbidades (ex: dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica e diabetes) e exames bioquímicos (ex: glicemia, ureia, creatinina, lipidograma). Os pacientes tinham aconselhamento nutricional mensal sobre hábitos alimentares em relação à redução de gordura saturada e inclusão de ácidos graxos mono e poli-insaturados, aumento do consumo de fibras, vitaminas, redução do consumo de sal e líquidos em pacientes com IC. Dietas hiper, normo ou hipocalórica, hipolipídica, hipossódica ou hipo ou normoprotéica foram prescritas de acordo com a necessidade de cada paciente individualmente.

5.2.2. Orientação do uso de medicamentos

Todos os voluntários foram orientados quanto ao uso dos medicamentos, dosagens e adesão ao tratamento farmacológico. Com objetivo de diminuir a não adesão ao tratamento farmacológico, todos os pacientes receberam mensalmente fitas personalizadas com os medicamentos organizados e separados por horários e dias da semana com a dose correta que deveriam tomar diariamente (Figura 1).



Figura 1 ó Fitas de medicamentos entregues mensalmente e individualmente aos pacientes do estudo separadas por horários e dias da semana.

5.2.3. Intervenção com Exercícios Físicos

Para o grupo de intervenção, o programa de exercícios foi realizado três vezes por semana, durante cerca de 60 minutos, compreendendo 30 minutos de atividade aeróbica em esteira ergométrica. O esforço subjetivo foi mantido entre moderado e moderado a intenso pela escala de Borg modificada (apêndice 3) (Borg, 1982). A zona alvo de frequência cardíaca (FC) para este exercício foi mantida na fase adaptativa entre 10% a menos que a FC do limiar anaeróbio (LA) e a FC do próprio LA (FC do LA-10% e FC do LA); e na fase pós-adaptativa entre a FC do LA e 10% a mais da FC do LA (FC do LA e FC do LA+10%). Para pacientes que não tiveram os limiares ventilatórios identificados no TECP, a FC de treinamento na fase adaptativa foi calculada entre 70% da FC máxima e a FC determinada pela fórmula de Hellerstein [$FC = (102 + MET \text{ máximo})/1,41$]; e a FC pós adaptativa foi aquela entre a FC da fórmula de Hellerstein e 85% da FC máxima (Hellerstein, 1973; Hellerstein e Franklin, 1978). Além do exercício aeróbico, o participante realizava 20 minutos de exercícios contra a resistência para os principais grupamentos musculares; e 10 minutos de exercícios de flexibilidade e propriocepção para todos os grupamentos musculares exercitados. A adesão ao programa foi incentivada através do apoio do serviço social para obtenção de vale social e auxílio financeiro para o transporte público, além de concessão de laudos para dispensa ao trabalho no horário semanal do atendimento, caso fosse necessário.

5.3. PROCEDIMENTOS DE MEDIDA

Os indivíduos incluídos no presente estudo foram acompanhados durante um período de seis meses, sendo realizadas três avaliações para todos os parâmetros a serem investigados (linha de base, três e seis meses) durante esse período.

5.3.1. Teste de Exercício Cardiopulmonar

O TECP foi realizado antes do início do estudo, permitindo a avaliação objetiva da capacidade funcional de todos os participantes, além de uma correta e individualizada prescrição de exercícios no grupo de exercícios. Os TECPs foram realizados em ambiente com temperatura controlada, calibração da tensão de oxigênio da sala antes de cada exame,

em protocolo de rampa individualizado e com avaliador cego em relação à randomização. Foi realizada a gravação do eletrocardiograma de 12 derivações, além da captação de amostra dos gases inspirados e expirados. Os exames foram limitados por sintomas através da escala de percepção subjetiva de cansaço (Borg modificado) em uma variação de zero a dez, sendo zero ausência de cansaço, e dez o máximo de esforço tolerado (apêndice 3), buscando uma taxa de troca gasosa (R) acima de 1,0, ou seja, um coeficiente ventilatório (relação entre VCO_2/VO_2) indicativo de esforço máximo teórico para esta população (Corrà et al., 2014). O exame poderia ser interrompido pelo examinador mesmo sem indicação do participante em caso de identificação de alguma resposta hemodinâmica nociva. A fase de recuperação foi ativa com caminhada em velocidade pré-determinada de 2km/h e 2% de inclinação.

No TECP foram avaliados:

É Consumo de Oxigênio pico (VO_2 pico) ó volume de oxigênio consumido durante o exercício. Calculado como a diferença entre o volume de O_2 inspirado e expirado o que estima a taxa periférica de troca de O_2 . Expresso em ml/kg/min. Definido como o maior valor da variável durante o intervalo de 30 segundos antes e 30 segundos depois do esforço máximo alcançado.

É VO_2 do Limiar anaeróbico (VO_2LA) ó Identificado pela técnica ventilatória a partir da perda abrupta da linearidade entre VO_2 e VCO_2 pela liberação adicional do CO_2 . Expresso em ml/kg/min.

É Inclinação VE/VCO_2 (VE/VCO_2 slope) - O equivalente ventilatório de gás carbônico, que expressa o quanto é ventilado para eliminar uma dada quantidade de gás carbônico produzido. Esta relação indica a eficiência ventilatória.

É Pulso de oxigênio ó Expresso em ml/min/bat. Consiste em volume de oxigênio extraído a cada batimento cardíaco (VO_2/FC). Depende do volume de sangue ejetado durante a sístole e da eficiência tissular em captar o oxigênio.

É FAI ó déficit aeróbico funcional, ou seja, o déficit aeróbio medido em relação ao previsto para a faixa etária e sexo, em %.

É MET ó equivalente metabólico. É o valor múltiplo da taxa metabólica basal. Um MET equivale à energia suficiente para um indivíduo se manter em repouso (aproximadamente 3,5 ml/kg/min).

É OUES ó eficiência ventilatória no consumo de oxigênio. É a inclinação da eficiência na captação do oxigênio medida através da relação entre o VO_2 e o logaritmo na base 10 da ventilação pulmonar.

É Frequência cardíaca máxima (FC máxima) ó FC do esforço máximo.

É Déficit cronotrópico ó déficit da FC máxima em relação ao estimado para idade e sexo. Expresso em percentual (%).

É Pressão arterial máxima ó pressão arterial do esforço máximo. Expresso em mmHg.

É Duplo produto máximo ó produto entre a pressão arterial sistólica máxima e FC máxima.

É Ventilação pulmonar máxima (VE máxima) ó Volume máximo de ar por minuto no esforço máximo. Expresso em litros por minuto.

É Velocidade máxima ó velocidade do esforço máximo. Expresso em km/h.

É Inclinação máxima ó inclinação do esforço máximo, em %.

É $T_{1/2} VO_2$ ó Tempo em segundos de decaimento de 50% do VO_2 pico.

É Delta da FC do 1º minuto de recuperação ó Diferença entre a FC máxima e a FC após o 1º minuto de recuperação ativa.

É R - Quociente respiratório (VCO_2/ VO_2). Razão entre o CO_2 produzido e o O_2 consumido.

5.3.2. Avaliação Nutricional

A avaliação nutricional e do consumo alimentar foi realizada por meio de dois métodos. Primeiro, o Questionário de Frequência de Consumo Alimentar (QFCA), que fornece informações da ingestão usual com base em uma lista de diferentes alimentos e sua frequência de consumo por dia, semana ou mês. As porções de alimentos consumidas diariamente foram estimadas por meio de medidas caseiras (apêndice 4) (Ribeiro et al., 2006). Segundo, o recordatório de 24 horas, que consiste em definir e quantificar todos os alimentos e bebidas ingeridos no período anterior à entrevista, que pode ser nas 24 horas precedentes ou, mais comumente, o dia anterior (apêndice 5) (Monteiro et al., 2000). Este método qualitativo é considerado rapidamente aplicável, de fácil resposta, sem influência no padrão alimentar do paciente e sem necessidade de alfabetização do indivíduo (Costa et al., 2006). O participante foi entrevistado por profissional habilitado, e respondeu detalhadamente sobre todos os alimentos e bebidas consumidos, informando o tamanho e

o volume da porção consumida. Após transformação das porções alimentares consumidas em gramas de alimentos, os nutrientes foram calculados utilizando-se o DietWin Profissional, versão 2008.

5.3.3. Avaliação do uso de medicamentos

As modificações na prescrição nos seis meses de acompanhamento foram registradas, com identificação de aumento ou diminuição do número dos medicamentos e de suas doses. Além disso, avaliava-se como estava sendo a adesão dos pacientes ao uso de medicamentos, conferindo o retorno das fitas que eram distribuídas mensalmente.

5.3.4. Composição Corporal

O estudo da composição corporal determinou os seguintes parâmetros:

- Massa corporal total: aferida utilizando balança digital (Welmy, W200, SP, Brasil) com variação de 0,1 kg e capacidade máxima de 150 kg. Foi solicitado aos participantes que utilizassem roupas leves e que, no momento da aferição, retirassem pertences que pudessem influenciar a medição;

- Estatura: aferida por medição usando estadiômetro (Welmy, W200, SP, Brasil). Os participantes foram medidos na posição ereta, de costas junto à parede sem rodapé, sem sapatos ou adereços no cabelo, com pés paralelos e tornozelos unidos, com nádegas, ombros e parte posterior da cabeça em contato com o estadiômetro;

- Índice de massa corporal (IMC): calculado através da seguinte fórmula: $IMC = \frac{\text{massa corporal (em kg)}}{\text{estatura (em metros)}^2}$. O IMC apresenta boa correlação com a proporção de gordura corporal e é de fácil obtenção.

- Composição corporal: engloba medidas de massa magra, massa gorda, massa óssea e percentual de gordura pelo protocolo de Jackson & Pollock (Jackson e Pollock, 1978; Jackson et al., 1980) avaliando sete dobras cutâneas utilizando o plicômetro da marca Lange®. A perimetria também foi realizada com o objetivo de verificar os potenciais efeitos do exercício, como melhora do tônus muscular e hipertrofia, sendo realizada as seguintes medidas de circunferência: tórax, abdome, cintura, quadril além da relação cintura-quadril (RCQ).

5.3.5. Biomarcadores clínicos

Foram avaliados os seguintes biomarcadores clínicos: hemograma completo, ureia, creatinina, lactato, ácido úrico, e eletrólitos (sódio, potássio) com objetivo de avaliação de características clínicas dos grupos. A avaliação ao longo do estudo contou com: hemoglobina glicada, glicose, lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos.

5.3.6. Função Cardíaca Avaliada ao Ecocardiograma

O ecocardiograma bidimensional com Doppler foi realizado antes da randomização, com três e seis meses do estudo. As dimensões cardíacas foram medidas de acordo com as recomendações da Sociedade Europeia de Ecocardiografia (Lang et al., 2006). A FEVE e os volumes diastólico e sistólico finais do ventrículo esquerdo foram determinados pelo método de Simpson. O fluxo mitral foi obtido na janela 4-câmaras permitindo a avaliação da função diastólica de ventrículo esquerdo, avaliando o valor máximo na fase de enchimento rápido (E) e sua relação com a onda de contração atrial, sendo identificados sempre que possível os padrões de disfunção diastólica (graus I, II, III e IV). O Doppler tecidual foi obtido no anel mitral em seus segmentos septal e lateral, com a velocidade máxima do deslocamento miocárdio no início da diástole ($e\phi$) correspondendo à média dos respectivos valores, determinando-se posteriormente a razão $E/e\phi$. Para a análise da função contrátil do ventrículo direito, foi obtida a velocidade do Doppler tecidual do anel tricuspídeo lateral no ventrículo direito durante a sístole ($S_{VD\phi}$). A pressão atrial esquerda (PAE) foi estimada através da fórmula: $PAE=1,24 * E/e\phi + 1,9$ ((Nagueh et al., 1997).

5.3.7. Força da Musculatura Respiratória

Vários estudos demonstram que a idade é um preditor negativo das forças musculares inspiratórias, com significância estatística tanto em homens e mulheres (Black e Hyatt, 1969; Neder et al., 1999). A força dos músculos respiratórios pode ser diretamente medida utilizando as pressões inspiratória máxima (PIM) e expiratória máxima (PEM). São testes realizados através da manovacuometria, que se constitui numa mensuração simples, tendo um importante papel no diagnóstico e prognóstico de desordens neuromusculares e

pulmonares. Nem sempre a musculatura respiratória está suficientemente apta a desempenhar o seu papel fisiológico na performance pulmonar, e isto pode ocorrer nas situações de fadiga muscular ou fraqueza. Por fraqueza muscular respiratória, consequente ao declínio funcional respiratório, entende-se que é a incapacidade dos músculos em gerar força suficiente para produzir uma contração muscular efetiva (Gibson et al., 2002). Esta pode ser verificada quando há diminuição nas pressões estática máxima inspiratória e expiratória.

A mensuração das pressões respiratórias estáticas máximas contou com três medidas, sendo computado o maior valor destas três. A PIM é um índice de força da musculatura inspiratória, e a pressão expiratória máxima PEM é um índice de força dos músculos expiratórios. PIM e PEM são, respectivamente, a maior pressão que pode ser gerada durante uma inspiração e expiração máximas contra uma via aérea ocluída, respectivamente (Gibson et al., 2002). Ambas foram medidas através do manovacuômetro (Globalmed), instrumento clássico para avaliar a força dos músculos respiratórios em nível bucal. Os valores de PIM e PEM são dependentes não apenas da força dos músculos respiratórios, mas também do volume pulmonar em que são realizadas as medidas e do correspondente valor da pressão de retração elástica do sistema respiratório. Contudo, as mensurações das pressões respiratórias máximas dependem ainda da compreensão das manobras a serem executadas e da vontade do indivíduo em cooperar e realizar movimentos e esforços respiratórios realmente máximos (Gibson et al., 2002).

No estudo, foram obtidas as PIM e PEM através do manovacuômetro pela manhã, em ambiente com temperatura controlada entre 22-24°C, com paciente confortavelmente sentado e com explicação prévia do método e estímulo verbal para que fosse alcançado o máximo de cada manobra. O maior valor registrado de três manobras que tenha variado menos de 20% foi registrado.

5.4. ANÁLISE DE SEGURANÇA

Análise de segurança foi realizada através do monitoramento de quaisquer sintomas que o participante apresentasse durante a coleta de dados e seguimento do estudo.

Um dos potenciais riscos que o paciente poderia apresentar seria durante o TECP, um exame não invasivo realizado em esteira ergométrica em ambiente controlado, com possibilidade do aparecimento de sintomas, como cansaço extremo, dispneia,

precordialgia, tonteiras, sendo mínimas as chances de ocorrerem complicações de difícil controle clínico. Segundo dados da literatura mundial o risco de complicações são baixos como o infarto agudo do miocárdio com 0,05% de morbidade e 0,02% de mortalidade de acordo com a Terceira Diretriz de Ergometria da Sociedade Brasileira de Cardiologia (Meneghelo et al., 2010).

Com exceção ao exame de sangue e o TECP, os outros exames realizados não foram invasivos e sem nenhum risco para a saúde do participante. A coleta de sangue foi realizada no setor de coletas do INI, sendo retirado um volume de 10 ml de sangue o qual será armazenado por um período de até cinco anos a partir da data da coleta de cada participante, para avaliações de biomarcadores.

No grupo de exercício, durante as sessões, foi realizado o monitoramento de arritmias e controle hemodinâmico contínuo. Além disso, avaliações contínuas de novos sintomas de IC, necessidade de internação ou afastamento do PRCP por problemas cardiológicos, sistêmicos ou osteomioarticulares associados à atividade física, suspendendo-se ou encerrando-se neste momento a participação do paciente no estudo. Estes casos foram avaliados individualmente para definir a reversibilidade do quadro. Todos os pacientes continuaram sendo seguidos pela equipe assistente, oferecendo-se todo o suporte clínico disponível no INI e na rede do Sistema Único de Saúde.

5.4.1. Análise Interina e Critérios para Suspensão ou Encerramento da Pesquisa

Foram realizadas três análises interinas. A primeira quando 10 participantes completaram três meses de acompanhamento, a segunda realizada quando 20 participantes completaram três meses e a terceira realizada quando 30 participantes completaram três meses. Todas as análises interinas foram feitas por um avaliador externo ao estudo que recomendaria sua interrupção no caso de resultados positivos ou negativos em relação aos esperados pelo estudo que atingissem diferença maior ou igual a 50% no valor absoluto do VO₂ pico (desfecho primário) entre os dois grupos, com $p < 0,01$. Outro critério para suspensão do estudo seria a presença de eventos adversos graves, maior ou igual a duas vezes em algum dos grupos, os quais: mortalidade cardiovascular, infarto agudo do miocárdio, parada cardiorrespiratória, arritmias ventriculares, insuficiência cardíaca descompensada, doença cerebrovascular ou angina instável. A pesquisa poderia ser imediatamente suspensa pelo pesquisador responsável ao perceber algum risco ou dano à

saúde dos sujeitos participantes, conseqüente à mesma, não previsto no termo de consentimento. As análises interinas podem ser visualizadas no apêndice 6.

5.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise das variáveis contínuas compreendeu a estimativa das médias (e intervalos de confiança) e da dispersão da distribuição (desvios-padrão), tanto para os valores brutos quanto para os valores ajustados. Variáveis categóricas foram expressas em frequências e percentuais.

Para todas as variáveis foram realizadas análises por modelo linear misto através do comando `xtmixed` no programa Stata 13.0 para verificar o efeito do tratamento sobre as alterações dessas variáveis ao longo do período de intervenção. Foram utilizadas todas as medidas realizadas no grupo controle e no grupo exercício, independente das perdas que ocorreram ao longo do período de intervenção, caracterizando uma análise por intenção de tratamento. A variável de interesse foi a interação entre tempo de tratamento, que estima a taxa de alteração da variável de desfecho ao longo do tempo. Também foi realizada análise por protocolo. Para todos os testes estatísticos aplicados, considerou-se significativo o valor de $p < 0,05$.

6. ASPECTOS ÉTICOS

Foram utilizadas, nesse trabalho, as recomendações da Organização Mundial da Saúde e da Declaração dos direitos de Helsinque e a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Todo o processo do trabalho foi explicado aos pacientes, e sua autorização registrada em prontuário pelo examinador. Ao final do estudo, estava prevista a oferta de participação no programa de exercícios aos indivíduos alocados para o grupo controle, caso os resultados indicassem efeitos do exercício na melhora da capacidade funcional destes participantes.

Todos os pacientes foram avaliados pela equipe multidisciplinar, sendo liberados para atividade física apenas aqueles que não apresentassem contraindicações físicas (limitações osteomioarticulares, ou neurológicas) ou clínicas (alterações hemodinâmicas, doenças sistêmicas ou infecções ativas). O seguimento durante a prática do exercício foi realizado por profissionais capacitados para observar qualquer sinal indicativo de risco ou desconforto ao paciente. A presença de um médico capacitado e equipado para resolver urgências cardiológicas era obrigatória durante a prática de exercícios.

Quanto à identidade dos pacientes, esta foi preservada através do uso de códigos para identificar seus exames. O pesquisador e seus colaboradores foram responsáveis pela coleta dos dados. O pesquisador armazenou e analisou os mesmos. Todas as informações são confidenciais, sendo usadas apenas para esta pesquisa.

Não há conflitos de interesse envolvidos neste trabalho tanto da parte do pesquisador como dos colaboradores, nem qualquer restrição quanto à divulgação pública dos resultados, a qual ocorrerá quer sejam favoráveis ou não à hipótese do pesquisador.

Os sujeitos da pesquisa incluídos no projeto que ainda não tinham recebido o benefício do Riocard foram incentivados a fazê-lo. Nos casos em que este recurso foi negado ou adiado, os participantes recebiam ressarcimento das três passagens semanais conforme assiduidade. Os pacientes continuaram em seguimento ambulatorial, recebendo toda atenção e suporte necessários.

O TCLE (apêndice 2) foi extensamente explicado, com sua aplicação seguindo as normas de boas práticas clínicas. O paciente teve ciência de que a participação no projeto era voluntária, e que sua negativa não acarretava em prejuízo no seu acompanhamento na instituição, e que a qualquer momento poderia desistir da participação no projeto de pesquisa. O TCLE foi aplicado por um dos profissionais envolvidos no projeto, que

forneceram o termo para leitura, ou liam para o paciente em caso de necessidade, sem restrição de tempo, estando disponíveis para retirada de possíveis dúvidas quanto aos objetivos e procedimentos da pesquisa. O TCLE foi aplicado em entrevista prévia ao início do projeto, em pacientes encaminhados pelo corpo clínico do INI como potenciais candidatos à pesquisa, sendo avaliados e convidados à inserção no projeto através de consulta médica com um dos pesquisadores da equipe. O presente projeto só iniciou o recrutamento após a sua aprovação plena pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INI/Fiocruz.

6.1. COOPERAÇÃO ESTRANGEIRA

Este projeto não possui cooperação estrangeira.

6.2. ARMAZENAMENTO DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS

As amostras de sangue dos pacientes incluídos no presente estudo foram centrifugadas e depois armazenadas à $6 \pm 70^\circ$ C até o momento da análise laboratorial na seção de bioquímica do serviço de análises clínicas do INI/Fiocruz, permanecendo armazenado por um período de cinco anos a contar do dia da coleta de cada participante, sob responsabilidade do coordenador do presente projeto de pesquisa.

6.3. PROPRIEDADE INTELECTUAL

Não está previsto o pedido de patente.

7. LIMITAÇÕES

Foi calculado o número necessário de indivíduos para detectar alterações clinicamente relevantes na principal variável de desfecho: o VO_2 pico. Este valor foi extrapolado em 50% para eventuais perdas de seguimento. Para esta finalidade, o número de participantes mostrou-se adequado, porém para identificar alterações ao longo do tempo entre o grupo controle e o exercício em outras variáveis, seja do teste cardiopulmonar, como ecocardiograma, manovacuometria ou laboratório, este número pode ter sido subestimado. Tal limitação também impediu a análise de subgrupos baseada em diferentes estágios da cardiopatia chagásica crônica (B2 e C).

Uma outra limitação a ser pontuada é em relação à realização do ecocardiograma. Foi prevista inicialmente análise por um único observador, que realizou 78,78% dos exames. Porém, dado o longo período do estudo, outros três avaliadores diferentes foram incluídos. O segundo avaliador realizou 8,99%, o terceiro, 6,74% e o quarto 4,49% dos 89 ecocardiogramas. Apesar de ser um exame avaliador-dependente, todos os quatro ecocardiografistas estão habituados a realizar o exame nesta população com CCC. Esta limitação só esteve presente na realização do ecocardiograma, sendo mantido o mesmo avaliador nos demais exames do protocolo de pesquisa.

Uma outra limitação a ser discutida foi em relação à não identificação dos limiares ventilatórios (limiar anaeróbico e ponto de compensação respiratória) na maior parte dos exames (LA identificado em 56,6% e ponto de compensação respiratório em 13,33% dos pacientes na linha de base). Por se tratarem de indivíduos sedentários com cardiopatia chagásica já com disfunção ventricular importante, tais pacientes apresentavam-se com uma capacidade funcional muito baixa, provavelmente coincidindo o ponto do limiar anaeróbico com o esforço máximo. O perfil da população mais grave de CCC provavelmente não toleraria uma acidose pela maior produção de lactato nesta fase de exercício vigoroso e já poderia apresentar fadiga limitante durante o exame.

O estudo PEACH foi conduzido em um centro único de atendimento ao paciente com CCC que tem uma boa representatividade para pacientes com disfunção cardíaca crônica, porém seria interessante, em estudos futuros, a inclusão de outros centros de cuidado ao paciente com CCC com o objetivo de ampliar o número de participantes e, possivelmente ter a representatividade de mais formas clínicas da doença.

8. ARTIGOS

O protocolo e os resultados deste ensaio clínico foram apresentados em formato de artigo.

8.1. ARTIGO 1: Apresenta o protocolo do ensaio clínico, descrevendo o método utilizado no estudo PEACH completo. Tal ensaio clínico contou com avaliação de diferentes variáveis clínicas, laboratoriais e de exames complementares para elucidar o efeito do exercício no paciente com CCC. O estudo PEACH completo contou, além dos dados que compõem os objetivos desta tese, com outras variáveis a serem analisadas futuramente, quais sejam: qualidade de vida, marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo, Holter 24h e avaliação da função autonômica.

Título: *Effect of physical exercise training in patients with Chagas heart disease: study protocol for a randomized controlled trial (PEACH study)*

Submetido a *Trials* em 21 de abril de 2016.

Aceito em 13 de agosto de 2016.

Publicado em 02 de setembro de 2016.

8.2. ARTIGO 2: Discute o efeito do exercício em marcadores clínicos dos pacientes portadores de CCC. Parte dos resultados do estudo PEACH completo estão demonstrados neste artigo. Resultados complementares desta tese estão a seguir.

Título: *Effect of physical exercise training in patients with Chagas heart disease ó PEACH study*

Em andamento com intenção de ser submetido para a revista: *European Journal of Heart Failure*.

8.1. ARTIGO 1

STUDY PROTOCOL

Effect of physical exercise training in patients with Chagas heart disease: study protocol for a randomized controlled trial (PEACH study)

Fernanda de Souza Nogueira Sardinha Mendes^{1*}, Andréa Silvestre Sousa¹, Fernando Cesar de Castro Cesar Souza², Vivian Liane Mattos Pinto¹, Paula Simplicio Silva¹, Roberto Magalhães Saraiva¹, Sergio Salles Xavier¹, Henrique Horta Veloso¹, Marcelo Teixeira Holanda¹, Andréa Rodrigues da Costa¹, Fernanda Martins Carneiro¹, Gilberto Marcelo Sperandio Silva¹, Juliana Pereira Borges^{2,3,4}, Eduardo Tibirica^{2,4}, Roberta Olmo Pinheiro⁴, Flávio Alves Lara⁴, Alejandro Marcel Hasslocher-Moreno¹, Pedro Emmanuel Alvarenga Americano Brasil¹ and Mauro Felipe Felix Mediano¹

Abstract

Background: The effects of exercise training on Chagas heart disease are still unclear. This study aimed to evaluate the effect of exercise training over functional capacity, cardiac function, quality of life, and biomarkers in Chagas heart disease. **Methods:** The PEACH study is a superiority randomized clinical trial, which will include subjects who meet the following criteria: Chagas heart disease with a left ventricular ejection fraction below 45 % with or without heart failure symptoms; clinical stability in the last 3 months; adherence to clinical treatment; and age above 18 years. The exclusion criteria are: pregnancy; neuromuscular limitations; smoking; evidence of non-chagasic heart disease; systemic conditions that limit exercise practice or cardiopulmonary exercise test; unavailability to attend the center three times a week during the intervention period; and practitioners of regular exercise. The intervention group will perform an exercise training intervention three times per week during 6 months and will be compared to the control group without exercise. Both groups will undergo the same monthly pharmaceutical and nutritional counseling as well as standard medical treatment according to the Brazilian consensus on Chagas disease. The primary outcome is functional capacity based on peak exercise oxygen consumption during cardiopulmonary exercise testing. Secondary outcomes are cardiac function; body composition; muscle respiratory strength; microvascular reactivity; cardiac rhythm abnormalities; autonomic function; biochemical; oxidative stress and inflammatory biomarkers; and quality of life. Subjects will be evaluated at baseline and at 3 and 6 months

after randomization. Thirty patients will be randomly assigned into exercise or control groups at a ratio of 1:1. **Discussion:** Findings of the present study will be useful to determine if physical exercise programs should be included as an important additional therapy in the treatment of patients with Chagas heart disease.

* Correspondence: fernanda.sardinha@ini.fiocruz.br

Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation, Avenida Brasil 4365, Manginhos, Rio de Janeiro 21040 -360, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article.

Trial registration: ClinicalTrials.gov ID: NCT025 17632 (registered on 6 August 2015).

Keywords: Chagas heart disease, Heart failure, Exercise training, Cardiac rehabilitation, Cardiopulmonary exercise test

Abbreviations: A, Late diastolic filling velocity; APU, Arbitrary perfusion units; BMI, Body mass index; BPmax, Maximum achieved blood pressure; CHD, Chagas heart disease; CP, Circulatory power; CPET, Cardiopulmonary exercise test; CR, Cardiac rehabilitation; CV, Coefficient of variation; CVC, Cutaneous vascular conductance; E, Early diastolic filling velocity; e_0 Peak early diastolic myocardial velocity; EF, Ejection fraction; ELISA, Enzyme-linked immunosorbent assay; FAI, Functional aerobic impairment; HDL, High-density lipoprotein; HF, Heart failure; HFP, High-frequency power; HRmax, Maximum achieved heart rate; HRV, Heart rate variability; IFN- γ , Interferon gamma; IL-10, Interleukin 10; IL-1 β , Interleukin beta 1; IL-4, Interleukin 4; IL-8, Interleukin 8; INI, Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases; IPAQ-SF, International Physical Activity Questionnaire-ShortForm; LDL, Low-density lipoprotein; LFP, Low-frequency power; LMM, Linear mixed models; LV, Left ventricular; LVEF, Left ventricular ejection fraction; MCP-1, Monocytechemotactic protein 1; MEP, Maximal expiratory pressure; MIP, Maximal inspiratory pressure; N T-pro BNP, N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide ; O₂ pulse, Oxygen pulse; OUES, Oxygen uptake efficiency slope; PEACH study, Exercise program in Chagas heart disease ; PNN >50 , Percentage of differences between adjacent normal - to- normal RR intervals that are greater than 50 ms; PORH, Post-occlusive reactive hyperemia; rMSSD, Root mean square of successive differences; RV, Right ventricular ; RVS, Right ventricular peak systolic myocardial

velocity; S, Peak systolic myocardial velocity; SDANN, Standard deviation of the averages of normal-to-normal RR intervals; SDNN, Standard deviation of normal-to-normal RR intervals; SDNNIDX, Mean of the standard deviations of normal-to-normal RR intervals; slope VE/VCO₂, Ventilation slope equivalent to carbondioxide production; TAPSE, Tricuspid annular plane systolic excursion; TNF, Tumor necrosis factor; TP, Total power; VA, Presence of complex ventricular arrhythmias; VCO₂/VO₂, Respiratory exchange ratio; VLDL, Very low-density lipoprotein; VLFP, Very low-frequency power; VO₂ AT, Oxygen consumption at an aerobic threshold ; VO₂ peak, Oxygen consumption at peak of exercise.

Background

Chagas heart disease (CHD) is the most common manifestation of chronic Chagas disease with prevalence of 20 to 30 % in patients infected with *Trypanosoma cruzi* [1]. Patients with CHD present a high incidence of cardiac complications, morbidity, and mortality in Latin America [2]. The Brazilian consensus on Chagas disease [3] classifies CHD into different stages that reflect prognosis: stage A (abnormalities on electrocardiogram attributable to Chagas disease and no left ventricular (LV) wall motion abnormalities detected by echocardiography), stage B1 (LV wall motion abnormalities with an ejection fraction (EF) >45 % and no heart failure (HF)), stage B2 (LVEF <45 % and no HF), stage C (compensated HF), and stage D (end stage HF).

Currently, CHD therapy is based on treating symptoms and slowing the heart disease progression following the standard guidelines for cardiac disease of other etiologies [4]. However, some particular features in the clinical course of CHD demand specific treatment. Therefore, studies evaluating the effects of different strategies on patients with CHD are necessary. Treatment of heart disease requires a multidisciplinary team-based care approach that includes exercise training to improve patients' functional status [5]. Cardiac rehabilitation (CR) is associated with consistent improvements in symptoms, cardiac mortality, number of hospitalizations, quality of life, and in numerous relevant clinical endpoints [6]. Moreover, exercise programs have gained increased recognition during the past years and have been strongly recommended by many different cardiology societies in the world, mainly for non-CHD [7-9]. However, exercise studies including patients with Chagas disease are warranted since these patients are usually not included in exercise clinical trials [10]. The first study that addressed the effects of exercise training

on CHD showed that functional capacity, clinical symptoms, and some domains of health-related quality of life (vitality, emotional aspects, and mental health) improved after 3 months of follow-up [11]. Another single-arm study demonstrated that oxygen consumption at peak of exercise (VO_2 peak), oxygen pulse (O_2 pulse), and oxygen consumption at anaerobic threshold (VO_2 AT) improved after 6 months of exercise training [12]. However, the interpretation of these results is limited by the short-term follow-up in the former study and the lack of a control group in the later study. Thus, new well-designed clinical trials are necessary to improve the knowledge of CR effects on patients with CHD.

The PEACH study, which stands for "Exercise Program in Chagas Heart Disease" in Portuguese, is designed to address the effects of exercise training in patients with CHD. The primary aim of the study is to investigate the effects of exercise on functional capacity in patients with CHD, measured as the VO_2 peak during a maximal progressive cardiopulmonary exercise test (CPET). Secondary objectives are to assess the effects of exercise training on cardiac function, body composition, muscle respiratory strength, microvascular reactivity, cardiac rhythm abnormalities, autonomic function, biochemical, inflammatory and oxidative stress biomarkers, and quality of life. We hypothesized that exercise training will be safe and will promote important clinical benefits mainly on functional capacity among patients with CHD.

Methods

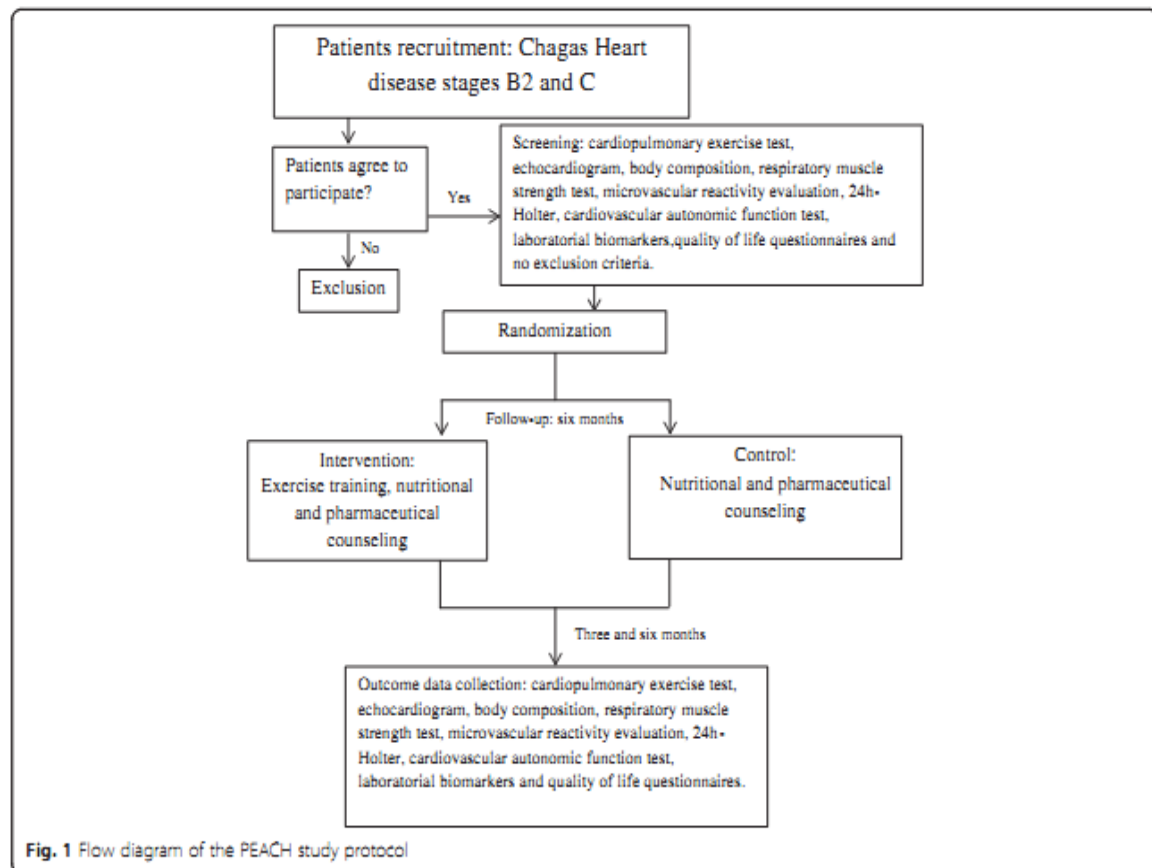
Study design

The PEACH study is a single-center, superiority randomized clinical trial (ClinicalTrials.gov ID: NC T02517632) performed at the Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases (INI), a national reference center for treatment and research in infectious and tropical diseases in Rio de Janeiro, Brazil. The unit staff is composed of infectious disease specialists, cardiologists, gastroenterologists, nurses, pharmacists, and exercise physiologists. Resources such as echocardiography, computed tomography, digestive endoscopy, 24-h Holter electrocardiogram monitoring, ambulatory blood pressure monitoring, CPET, and cardiac rehabilitation are also available. The institute has outpatient and inpatient treatment sectors with an intensive care unit.

Participants and recruitment

Individuals followed at INI will be sequentially recruited to participate in the study. The eligibility criteria are: (1) Chagas disease diagnosis, confirmed by two simultaneous serological tests (enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and indirect immunofluorescence) [3], (2) CHD with LVEF <45 % with or without HF symptoms at baseline evaluation (CHD stages B2 and C), (3) New York Heart Association class I or II in the previous 3 months, with clinical stability by investigator judgment, (4) clinical treatment according to HF guidelines, including treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers, and beta-blocker therapy, or documented rationale for variation, including intolerance, contra indication, or patient preference [13 , 14]. Patients will be on stable doses of medications for 6 weeks prior to enrollment, and (5) age above 18 years. Exclusion criteria are: (1) pregnancy, (2) neuromuscular limitations that preclude physical exercise, (3) smoking, (4) evidence of known non-chagasic heart disease, (5) systemic conditions that limit exercise practice or CPET, (6) unavailability to attend the center three times a week during the intervention period, and (7) practitioners of regular exercise.

Trained research assistants or study investigators will conduct the evaluations in a quiet and private room. Initial interviews will include a questionnaire to collect socio-demographic data (income, race, age, sex, and schooling), medical history (stage of CHD, comorbidities, medication, cardiac devices, and arrhythmias), functional class, and level of physical activity through the International Physical Activity Questionnaire-Short Form (IPAQ-SF). Evaluations of functional capacity (maximal progressive CPET), cardiac function (two-dimensional echocardiography), body composition (anthropometry and skinfolds), muscle respiratory strength (manovacuometry), microvascular reactivity (laser speckle flowmetry), cardiac rhythm abnormalities (24-h Holter), autonomic function (active orthostatic stress test), laboratorial biomarkers (biochemical, inflammatory, and oxidative stress), and quality of life (Short Form-36 (SF36) and Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire) will be performed at baseline, after 3 months, and at the end of follow-up (6 months). After initial evaluation, patients will be randomized to intervention or control groups as seen in Fig. 1.



Intervention

Patients included in the intervention arm will be submitted to an exercise training performed three times a week for 60 min, during a 6-month period. Each session will comprise 30 min of aerobic exercise on a treadmill or cycle ergometer (the first 5 min of warm-up and the last 5 min of cool-down), 20 min of strength exercises for the major muscle groups (sit-ups, push-ups, and pull-ups), and 10 min of stretching. The exercise intensity will be set according to the heart rate obtained during the CPET, corresponding to the anaerobic threshold minus 10% in the first month of exercise protocol and the anaerobic threshold plus 10% in the following months. Blood pressure, heart rate, and oxygen saturation will be measured before, during aerobic exercise (at 20 min of aerobic exercise), and at the end of each training session using an aneroid sphygmomanometer (Unitec, São Paulo, Brazil), a heart rate monitor (Polar FT1, Kempele, Finland), and an oximeter (IMFtec®, São Paulo, Brazil). Individuals with long QT syndrome, atrial fibrillation or flutter with ventricular response less than 100bpm at rest, frequent premature ventricular contractions, sinus tachycardia, sinus bradycardia, or patients with any cardiac related-symptoms will have their rhythm observed with a cardiac monitor during the

exercise sessions. Glucose monitoring will be performed before and after exercise sessions in diabetic patients to guarantee its safety. For pre-exercise blood glucose levels of less than 100 mg.dL⁻¹ (5.5 mmol. L⁻¹), the American Diabetes Association recommends that carbohydrate should be ingested before any exercise. The patient will be able to engage in exercise with levels exceeding 300mg.dL⁻¹ (16.7 mmol. L⁻¹), unless they present with ketosis symptoms, or dehydration [15]. All training sessions will be performed in the morning, indoors, and with a controlled temperature environment under supervision of medical staff. Patients of both groups will undergo regular medical appointments with the same cardiologist during the follow-up based on standard medical treatment of the Brazilian consensus on Chagas disease recommendations [3] and with other medical specialties if necessary. In addition, nutritional and pharmaceutical counseling will be provided monthly for both groups.

The nutritional counseling will consist of general guidance about healthy eating habits and will include how to reduce saturated fat and include poly and monounsaturated fatty acids, to consume more vitamins, high-fiber carbohydrates, and to reduce the sodium and water intake for patients with HF [16, 17].

Pharmacists will guide patients about medication usage, drug dosage, and compliance. In order to reduce any bias due to medication noncompliance, all patients will receive monthly personalized packages according to the medical prescription. The pills will be organized by the time and days that the pills should be taken (Fig.2). The schedule of enrollment, interventions, and assessments of the PEACH study is seeing in Fig. 3 and the Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) checklist in Additional file 1.

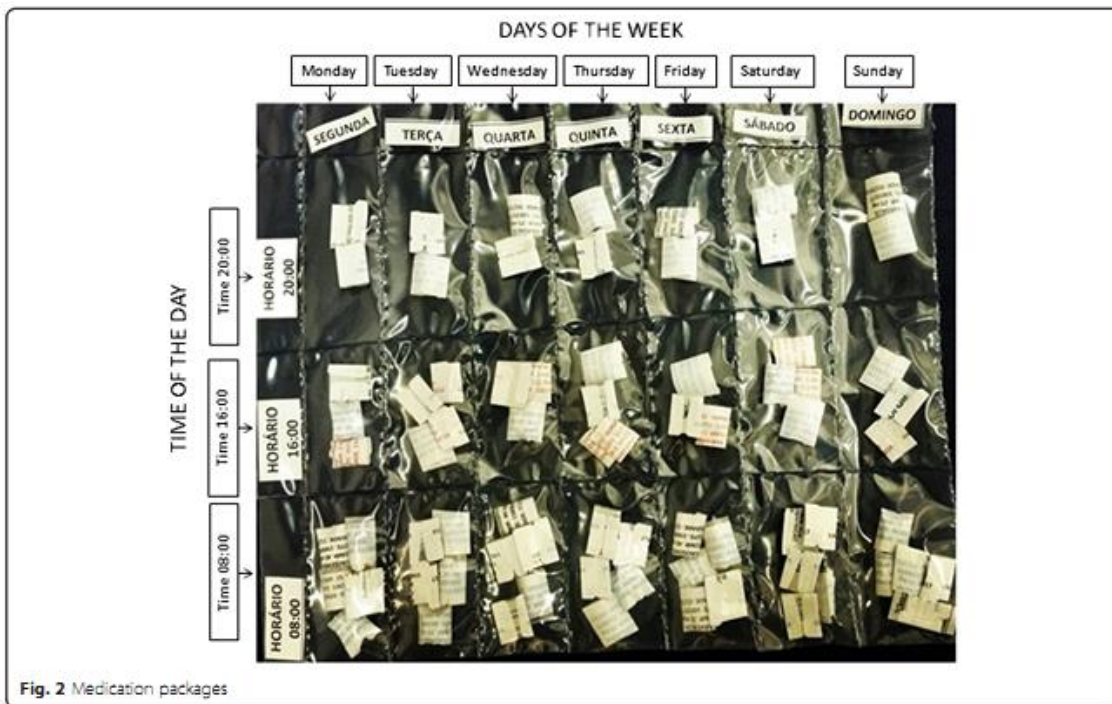


Fig. 2 Medication packages

TIMEPOINT	STUDY PERIOD							
	Enrolment January 2015 – July 2016	Allocation February 2015 – July 2016	Post-allocation					Close-out January 2017
			m ¹	m ²	m ³	m ⁴	m ⁵	
ENROLMENT:								
Eligibility screen	X							
Informed consent	X							
Allocation		X						
INTERVENTIONS:								
Exercise group								
Exercise sessions			←————→					
Nutritional and pharmaceutical counseling			X	X	X	X	X	X
Control group								
Exercise sessions								
Nutritional and pharmaceutical counseling			X	X	X	X	X	X
ASSESSMENTS:								
[Baseline variables: Sociodemographic data; Medical history; Functional class]	X							
[Outcome variables: Functional capacity, cardiac function, body composition, muscle respiratory strength, microvascular reactivity, rhythm abnormalities, autonomic function, biochemical, oxidative stress and inflammatory biomarkers, and quality of life]	X				X		X	X

*m: month

Fig. 3 Schedule of enrollment, interventions, and assessments of the PEACH study

Outcomes

These will be functional capacity, cardiac function, body composition, muscle respiratory strength, microvascular reactivity, cardiac rhythm abnormalities, autonomic function, biochemical, oxidative stress and inflammatory biomarkers, and quality of life will be assessed at baseline, 3 months, and 6 months of the study.

Cardio pulmonary exercise test

The primary outcome is functional-capacity based on VO₂ peak obtained by a CPET using the VO2000 gas analyzer (MedGraphics®, St. Paul, MS, USA) with a computerized system Ergo PC Elite (Micromed®, Brasília, Brazil) and a treadmill (Inbramed®, Porto Alegre, Brazil).

A blinded evaluator will perform an incremental exercise test using a ramp protocol, tailored to achieve a fatigue limited exercise duration of approximately 8 to 12 minutes. [18]. The workloads will be based on age, gender, height, and weight; adapted to each subject's physical condition and effort tolerance. Gas and volume calibrations will be executed on the early morning of each test day. Pulmonary gas exchange will be analyzed breath-by-breath and averaged every 10 s. A 12-lead electrocardiogram will monitor heart rhythm during CPET.

The CPET will be limited by symptoms through the subjective fatigue perception scale (Borg modified) ranging from 0 to 10, with 0 representing absence of fatigue and 10 maximum tolerated efforts. The examiner may interrupt the test in case of identification of any harmful hemodynamic response. The recovery phase will be active with walking in a pre-determined velocity of 2 km.h⁻¹ and 2 % of inclination.

The following CPET variables will be analyzed: maximum achieved heart rate (HR_{max}); maximum achieved blood pressure (BP_{max}); respiratory exchange ratio (VCO₂/VO₂); oxygen consumption at peak of exercise (VO₂ peak); oxygen consumption at anaerobic threshold (VO₂ AT); oxygen pulse (O₂ pulse); ventilation slope equivalent to carbon dioxide production (slope VE/VCO₂); circulatory power (CP); presence of complex ventricular arrhythmias (VA); functional aerobic impairment (FAI); and oxygen uptake efficiency slope (OUES) values.

The VO_2 peak during exercise will be defined as the greatest value during 30s before and after maximum effort. The VO_2 AT will be determined by the point at which expired carbon dioxide increases in a nonlinear fashion relative to the rate of oxygen consumption according to the V-slope method. Ergo PC Elite software will determine the other variables obtained on the CPET.

Before CPET, the rest electrocardiogram will be evaluated to define if the cardiac rhythm is acceptable to perform the exam. The following markers will not be accepted: sustained ventricular tachycardia, second and third degree atrioventricular block, atrial or supraventricular tachycardia (more than 100 bpm).

Cardiac function

Patients will undergo a standard two-dimensional resting echocardiogram using a phased-array ultrasound system (Vivid 7, General Electric Medical Systems®, Milwaukee, WI, USA) equipped with a M4S transducer. Cardiac dimensions, LV and right ventricular (RV) systolic function, and Doppler measurements will be measured as recommended by the American Society of Echocardiography [19 621]. The biplane Simpson's method will be used to estimate LVEF. The other studied variables will be as follows: RV peak systolic myocardial velocity (RVS), tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), RV systolic pressure, peak early (E) and late (A) diastolic filling velocities, E/A ratio, peak, and peak early (e₀) diastolic myocardial velocities.

Body composition

The anthropometric evaluation will consist of measurements of body weight and height with minimal clothing and without shoes using a calibrated digital scale with coupled stadiometer. A ratio between weight (kg) and squared height (m) will determine body mass index (BMI), an important surrogate of nutritional status [22]. Two circumferences will be taken: the waist circumference at the narrowest waist level and the hip circumference at the largest circumference around the buttocks [23].

A seven-site skinfold thickness protocol including chest, midaxillary, triceps, subscapular, abdomen, suprailiac, and thigh sites will be used to evaluate body composition. Measurements will be taken twice on the right side of the body while standing in a relaxed position (Lange skinfold caliper, Beta Technology Inc., Cambridge, MD, USA). The

average of each of these seven skinfold thickness will be summated and used to estimate body composition using the Jackson and Pollock equation [24, 25].

Respiratory muscle strength

Respiratory muscle strength will be assessed by maximal inspiratory (MIP) and expiratory pressures (MEP) using a digital pressure manometer connected to a mouthpiece (MV D 3000®, Globalmed, Brazil). Patients will remain in a seated position with a nose clip. They will be requested to make a maximum inspiratory effort at residual volume and a maximum expiratory effort at total lung capacity, sustaining it for 1 to 2s [26]. Once the operator is satisfied, the maximum value of three maneuvers that vary by less than 20 % will be recorded [27].

Microvascular reactivity

A laser speckle contrast imaging system with a laser wavelength of 785 nm (PeriCam PSI system, Perimed, Järfälla, Sweden), coupled to iontophoresis of acetylcholine and sodium nitroprusside, will noninvasively measure real time cutaneous microvascular flow changes in the forearm [28, 29].

For the post-occlusive reactive hyperemia (PORH) test, arterial occlusion will be performed with supra systolic pressure (50 mmHg above the systolic arterial pressure) using a sphygmomanometer applied to the arm of the subject over 3 min. Peak skin flow will be measured after pressure release.

Images will be analyzed using the manufacturer's software (PIMSoft, Perimed, Järfälla, Sweden). The measurements of skin blood flow will be divided by the mean arterial pressure to yield the cutaneous vascular conductance (CVC) in arbitrary perfusion units (APU)/mmHg, to avoid interference of blood pressure levels on microvascular flow.

Cardiac rhythm abnormalities

Arrhythmias and heart rate variability (HRV) will be evaluated with a 24-h Holter (portable three-channel recorder and analyzer; Cardio Light® and CardioSmart® 5.0, Cardio System, São Paulo, Brazil). Patients will be requested to maintain their normal daily activities during the exam. Standard frequency- and time-domain heart rate variability indexes will be measured and evaluated in patients who do not have artificial pacing or atrial fibrillation

rhythm. Only tracings of at least 18h will be studied. Standard time-domain HRV indices (SDNN: standard deviation of normal-to-normal RR intervals; SDANN: standard deviation of the averages of normal-to-normal RR intervals in all 5-min segments of a 24-h recording; SDNNIDX: mean of the standard deviations of normal-to-normal RR intervals in all 5-min segments of a 24-h recording; rMSSD: root mean square of successive differences; and PNN >50: percentage of differences between adjacent normal-to-normal RR intervals that are greater than 50 ms) and frequency domain (TP: total power; VLFP : very low-frequency power; LFP : low-frequency power; HFP : high-frequency power) will be calculated [30 ó 32].

Cardio vascular autonomic function test

The active orthostatic stress test consists of the evaluation of the heart rate and blood pressure response obtained from orthostatic change. The patient will rest for 5 min in the supine position, which will be followed by a quick stand-up position (3 to 5 s). The electrocardiogram will be digitally recorded (ErgoMet 13 V1.0.3.0 HW Heart Ware, Porto Alegre, Brazil) 10s before the maneuver and will last until 40s after. The RR intervals will be measured throughout the test period. The baseline average heart rate will be based on the 10 RR intervals immediately preceding the maneuver. The maximum RR at rest over the minimum RR after standup ratio will be calculated (index max:min RR) [33]. The blood pressure will be measured after 5 min at rest and the systolic blood pressure at 5s after standing with diastolic blood pressure collected within 5s after recording systolic blood pressure immediately after standing up to evaluate postural hypotension. Patients with artificial pacing or atrial fibrillation rhythm during the exam will not be evaluated.

Laboratorial biomarkers

A laboratory accredited by the College of American Pathologists will perform biochemical measurements.

Total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, triacylglycerol, glucose, glycated hemoglobin, and the N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide (NT-proBNP) will be measured using Siemens Dimension® reagent cartridge with an intra- and inter- assay coefficient of variation (CV) <5 %. The Friedewald equation, based on the triacylglycerol measures, will be used to determine low-density lipoprotein (LDL) cholesterol and very low-density lipoprotein (VLDL) cholesterol concentrations [34].

Cytokine serum levels will be measured accordingly to the manufacturer's instructions (EBioscience, San Diego, CA, USA). Antibodies specific for interferon gamma (IFN- γ), tumor necrosis factor (TNF), interleukin-beta1 (IL-1 β), interleukin-10 (IL-10), interleukin-4 (IL-4), interleukin-8 (IL-8), or monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) will be coated onto the 96-well ELISA microplate overnight. Washing solution will be added to each well three times. Standards and unknown samples will be pipetted into the wells and will be incubated for 2 h. After washing, a biotinylated (detection) antibody specific for the described cytokines will be added and incubated for 1 h. After washing, streptavidin-horseradish peroxidase will be added. After incubation for 30 min and washing to remove all unbound enzyme, color development solution will be added. Then, the plates will be read using a microplate reader (SpectraMax 190, Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA) at 450 nm.

Oxidative stress will be accessed by two different methodologies: detection of serum carbonylated proteins and reduced/oxidized glutathione ratio. The oxidative modified serum proteins will be detected after derivatization with 2,4-dinitrophenylhydrazine, through generation of dinitrophenylhydrazone, which will be analyzed in a spectrophotometer at 380 nm [35]. The reduced and oxidized glutathione pool will be determined in patients' sera using DetectX® Glutathione Fluorescent Detection Kit (Arbor Assays, Ann Arbor, MI, USA) as recommended by the manufacturer.

Quality of life

The short form version of the SF-36 Health Survey [36] and the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire [37] will be used to assess quality of life, all of them previously translated and validated in Portuguese.

The SF-36 consists of 36 questions in eight different domains: general health, physical functioning, social functioning, mental health, physical role, emotional role, bodily pain, and vitality. Each of these dimensions range from 0 (worst possible health state) to 100 (best possible health state).

The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire has 21 questions about how the heart disease influences the lifestyle related to physical, psychological, and social areas. Each question's responses range from 0 (none) to 5 (very much) and the maximum score is 105. In this questionnaire, lower scores mean better quality of life.

Sample size

Considering a difference in peak oxygen intake of $2.9 \text{ ml. kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \pm 1$ with a standard deviation of $2.0 \text{ ml. kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ [38], assuming an $\alpha=0.05$ and $\beta=0.20$, and increasing the sample size by 50 % accounting for losses to follow up, a total of 30 patients (15 in the control group and 15 in the exercise group) will be included.

Randomization

A sequence will be computer-generated to randomly allocate 30 patients into two groups in a 1:1 ratio (WinPepi version 11). The sequence will be generated in blocks and by strata of CHD classification (B2 and C) by a single researcher not involved in recruitment. Opaque envelopes will be filled in sequentially to either control or exercise group. Block size will be blinded from investigators involved in patients' recruitment.

Blinding

Given that exercise implies a behavioral intervention, it is not feasible to blind the patients. However, the evaluators will be blinded to the primary endpoint obtained by the CPET and the following secondary endpoints: microvascular reactivity, cardiac rhythm abnormalities, cardiovascular autonomic function test, and laboratorial biomarkers. A blinded researcher will perform all data analysis.

Interim analysis and stopping rules

Three interim analyses are planned. The first will be conducted when the tenth volunteer completes 3 months of follow-up, the second when the twentieth volunteer completes 3 months of follow-up and the third when the last volunteer completes 3 months of follow-up.

Trial interruption for ethical reasons due to either positive or negative results exceeding expectations may be recommended by an independent committee. The prespecified stopping rule is a difference of 50 % in VO_2 peak between groups, serious adverse events twice as frequent in one of the groups as cardiovascular death, acute myocardial infarction, unstable angina, cardiopulmonary arrest, malignant ventricular arrhythmias, decompensated HF, and stroke. All these estimates should have a significance level of 0.01 or less in any of the interim analyses.

Statistical analysis

Descriptive analysis will consist of mean and standard deviation for continuous variables and percentage for categorical variables. Skewness and Kurtosis testing will be performed to assess the normality of data which will be log transformed in case of skewed distribution. Variables that can change prognosis of the disease will be compared at baseline in relation to the exercise and control groups. Longitudinal effects of exercise on primary and secondary outcomes will be evaluated through linear mixed models (LMM), which correlate with repeated measures over the time. LMM is an intention to treat analysis as it includes all observations of each one of the patients regardless of losses to follow up or noncompliance to exercise protocol. The longitudinal analysis will be made by the treatment \times time interaction, which estimates the rate of changes in the outcomes. Residual plots of all models will be examined and the likelihood-ratio test will be used to compare and select random intercept or random slope models.

The REDCap software will be used for data management and the data analysis will be conducted by Stata 13.0 software. Statistical significance will be set at $p < 0.05$ for all analyses.

Discussion

Despite major advances in cardiovascular therapies, CHD still stands as an important cause of premature death in Latin America. Although the number of new cases of Chagas disease has decreased steadily since the late 1990s, many chronic cases are still part of routine care in public hospitals where patients with lower income have access to treatment. Moreover, decreased barriers to international travel and migration has led to an increase in migration of patients from Chagas disease-affected areas to non-endemic countries of North America and Europe. This globalization phenomenon transformed Chagas disease into a global medical challenge [39, 40].

CHD treatment is based on trials that studied the effect of different drugs on ventricular dysfunction, survival, and quality of life in patients with cardiomyopathies from other etiologies [4, 41]. However, CHD has a specific autonomic imbalance, a different pattern of myocardial fibrosis associated with an inflammatory milieu generated by parasite and host defenses, an increased risk of complex arrhythmias and a known worse prognosis than cardiomyopathies from other etiologies [42, 43].

Exercise training is becoming an important strategy in the treatment of patients with cardiac diseases. Numerous studies demonstrate that regular exercise is safe and associated with substantial benefits in patients with cardiovascular disease, mainly from ischemic etiology. Clinical adaptations to exercise training include improvements in functional capacity, enhancements in cardiac and vascular function, autonomic nervous system modulation, decreases in oxidative stress and low-grade inflammation, and improvements in lipid and glucose profiles [44, 45].

Despite these well-established benefits of exercise training in cardiac patients, there are few studies analyzing its effects on patients with CHD. Currently, only one randomized clinical trial [11] including 40 patients with CHD showed that exercise induced improvements in functional capacity and health-related quality of life. This study demonstrates that exercise is feasible, effective, and safe in patients with CHD but with restrictions as the indirect measurement of VO₂ peak, the short-term follow-up and the inclusion of patients in the early stages of CHD, which preclude a definite conclusion about the effects of exercise training in this population.

In the PEACH study, we will try to fill this knowledge gap and address the issue of whether patients with CHD have the same benefits promoted by exercise training in patients with cardiomyopathies from other etiologies. We hypothesize that exercise training will be safe and promote improvements in functional capacity and quality of life, as previously demonstrated by Lima et al. [11] and Fialho et al. [12] in a different sample of patients with CHD. Since an exacerbated inflammatory response is an important mechanism involved in the development of CHD [46] and because several studies have been demonstrating an important anti-inflammatory property of exercise training [47], a decrease in the serum levels of pro-inflammatory cytokines and an increase in the serum levels of anti-inflammatory cytokines in patients with CHD in the exercise group is expected. Although enhancements in autonomic function as results of exercise training are present in studies with other cardiomyopathies [48], a recent article did not confirm this finding in patients with CHD [30]. We also hypothesize that cardiac function will improve by an increase in LVEF and an improvement in diastolic function, as seen in coronary artery disease [49], and that exercise will improve body composition, respiratory strength, microvascular reactivity, and oxidative stress agents based on results from studies evaluating exercise in non-CHD patients [50, 51].

The benefits of exercise training that will be described by this study will set a new treatment strategy for CHD patients and that this strategy could be routinely included in clinical practice.

Trial status

Participants are currently being recruited.

Acknowledgements

The authors wish to thank the Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, the National Institute of Cardiology, and the Oswaldo Cruz Institute for clinical and laboratorial support.

Funding

This study was funded by the 6th Strategic Program for Support of Health from Oswaldo Cruz Foundation and National Council for Scientific and Technological Development (Fiocruz/ CNPq). (No. 407742/2012-3).

Availability of data and materials

Not applicable.

Authors' contributions

FSNSM was involved in trial design, project development, manuscript drafting and review and will recruit, select, and collect clinical data from the patients. ASS was involved in trial design, manuscript drafting and review, acquisition of funding, and will collect clinical data from the patients. FCCS, RMS, HHV, ARC, JPB, EVT, ROP, FAL, AMHM, and PEAAB were involved in manuscript drafting or review and will collect clinical data from the patients. VLMP, PSS, SSX, MTH, and GMSS were involved in trial design and will collect clinical data from the patients. FMC will be involved in patient evaluations and will collect clinical data from the patients. MFFM was involved in trial design, manuscript drafting and review and will collect clinical data from the patients. All authors read and approved the final manuscript.

Authors' information

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication

Not applicable.

Ethical approval and consent to participate

The trial was approved by the Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases Research Ethics Committee (CAAE 38038 914.6.0000.5262). All participants will read and sign a written informed consent and will be advised that they can decline to respond to any question or refuse to continue the research any time without compromising their treatment. All participants will receive travel allowance for the evaluations and exercise sessions provided by the project sponsor. Patients followed in the trial who sustain any harm from the intervention will be monitored and will have access to treatment until resolution of the clinical picture.

Author details

¹Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation, Avenida Brasil 4365, Manguinhos, Rio de Janeiro 21040 -360, Brazil.

² National Institute of Cardiology, Rua das Laranjeiras 374, Laranjeiras, Rio de Janeiro 22240-006, Brazil.

³ Physical Education and Sports Institute, State University of Rio de Janeiro, Rua São Francisco Xavier, 524, Maracanã, Rio de Janeiro 20550-900, Brazil.

⁴ Oswaldo Cruz Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Avenida Brasil 4365, Manguinhos, Pavilhão Cardoso Fontes , Sala 64, Rio de Janeiro 21040-360, Brazil.

Received: 21 April 2016 Accepted: 13 August 2016

References

1. Bern C. Chagas disease. *N Engl J Med*. 2015;373(5):456-66.
2. Rassi Jr A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet*. 2010;375(9723):1388-92.
3. Ministerio da Saude. Secretaria de Vigilancia em S. Brazilian consensus on Chagas disease. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005;38 Suppl 3:7629.
4. Ribeiro AL, Nunes MP, Teixeira MM, Rocha MO. Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(10):576-89.
5. Brush Jr JE, Handberg EM, Biga C, Birtcher KK, Bove AA, Casale PN, Clark MG, Garson Jr A, Hines JL, Linderbaum JA, et al. 2015 ACC Health Policy Statement on Cardiovascular Team-Based Care and the Role of Advanced Practice Providers. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(19):2118-36.
6. Ades PA, Keteyian SJ, Balady GJ, Houston-Miller N, Kitzman DW, Mancini DM, Rich MW. Cardiac rehabilitation exercise and self-care for chronic heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1(6):540-7.
7. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(8):803-69.
8. European Association of Cardiovascular Prevention, Rehabilitation Committee for Science G, Eacpr, Corra U, Piepoli M F, Carre F, Heuschmann P, Hoffmann U, Verschuren M, Halcox J, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training: key components of the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur Heart J*. 2010;31(16):1967-74.
9. Pina IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD, Fletcher BJ, Fleg JL, Myers JN, Sullivan MJ, et al. Exercise and heart failure: a statement from the

American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation*. 2003;107(8):1210625.

10. Bocchi EA. Exercise training in Chagas cardiomyopathy: trials are welcome for this neglected heart disease. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(8):78264.

11. Lima MM, Rocha MO, Nunes MC, Sousa L, Costa HS, Alencar MC, Britto RR, Ribeiro AL. A randomized trial of the effects of exercise training in Chagas cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(8):866673.

12. Fialho PH, Tura BR, Sousa AS, Oliveira CR, Soares CC, Oliveira JR, Souza MV, Coelho MP, Souza FC, Cunha AB, et al. Effects of an exercise program on the functional capacity of patients with chronic Chagas heart disease, evaluated by cardiopulmonary testing. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012;45(2):22064.

13. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013; 128(16):2406327.

14. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8): 8916975.

15. Colberg SR, Albright AL, Blissmer BJ, Braun B, Chasan-Taber L, Fernhall B, Regensteiner JG, Rubin RR, Sigal RJ, Medicine ACoS, et al. Exercise and type 2 diabetes: American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Exercise and type 2 diabetes*. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(12):22826303.

16. daSaúde M. Dietary guidelines for the Brazilian population. 2nd ed. Brasília: Ministry of Health of Brazil; 2014.

17. Santos RD, Gagliardi AC, Xavier HT, Magnoni CD, Cassani R, Lottenberg AM, De Sociedade Brasileira C, Arpadi Faludi A, Geloneze B, Scherr C, et al. First guidelines on fat consumption and cardiovascular health. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(1 Suppl 3):1640.
18. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, Forman D, Franklin B, Guazzi M, Gulati M, et al. Clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;122(2):1916225.
19. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1639.
20. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):6856 713. quiz 7866688.
21. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(2):107633.
22. Anjos L A. Body mass index (body mass/body height- 2) as indicator of nutritional status in adults: review o f t he literature. *Rev Saúde Publica.* 1992;26(6):43166.
23. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Illinois: Human Kinetics; 1988.
24. Jackson AS, Pollock ML, Ward A. Generalized equations for predicting body density of women. *Med Sci Sports Exerc.* 1980;12(3):175681.

25. Jackson AS, Pollock ML. Generalized equations for predicting body density of men. *Br J Nutr.* 1978;40(3):497-504.
26. Caruso P, Albuquerque AL, Santana PV, Cardenas LZ, Ferreira JG, Prina E, Trevizan PF, Pereira MC, Iamonti V, Pletsch R, et al. Diagnostic methods to assess inspiratory and expiratory muscle strength. *J Bras Pneumol.* 2015;41(2):110-623.
27. American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(4):518-624.
28. Rousseau P, Mahe G, Haj-Yassin F, Durand S, Humeau A, Leftheriotis G, Abraham P. Increasing the region of interest and time of interest, both reduce the variability of blood flow measurements using laser speckle contrast imaging. *Microvasc Res.* 2011;82(1):88-91.
29. Cordovil I, Huguenin G, Rosa G, Bello A, Kohler O, de Moraes R, Tibirica E. Evaluation of systemic microvascular endothelial function using laser speckle contrast imaging. *Microvasc Res.* 2012;83(3):376-69.
30. Nascimento BR, Lima MM, Nunes Mdo C, Alencar MC, Costa HS, Pinto Filho MM, Cota VE, Rocha MO, Ribeiro AL. Effects of exercise training on heart rate variability in Chagas heart disease. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(3):201-68.
31. Souza MV, Soares CC, De Oliveira J, Oliveira RC, Fialho PH, Cunha DM, Cunha DM, Kopiler DA, Tura B R, Cunha AB. Heart rate variability: analysis of time-domain indices in patients with chronic Chagas disease before and after an exercise program. *Rev Port Cardiol.* 2013;32(3):219-627.
32. Dreifus LS, Agarwal JB, Botvinick EH, Ferdinand KC, Fisch C, Fisher JD, Kennedy JW, Kerber RE, Lambert CR, Okike ON, et al. Heart rate variability for risk stratification of life-threatening arrhythmias. American College of Cardiology Cardiovascular Technology Assessment Committee. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(3):948-650.
33. Ribeiro AL, Ferreira LM, Oliveira E, Cruzeiro PC, Torres RM, Rocha MO. Active orthostatic stress and respiratory sinus arrhythmia in patients with Chagas disease with preserved left ventricular global systolic function. *Arq Bras Cardiol.* 2004;83(1):40-64.

34. Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1978;18:499-502.
35. Levine LR, Williams JA, Stadtman E. R., Shacter E. Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol.* 1994; 233:346-57.
36. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Brazilian -Portuguese version of the SF-36. A reliable and valid quality of life outcome measure. *Rev Bras Reumatol.* 1999; 39(3):143-50.
37. Carvalho VO, Guimaraes GV, Carrara D, Bacal F, Bocchi EA. Validation of the Portuguese version of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Arq Bras Cardiol.* 2009; 93(1):39-44.
38. Freyssin C, Verkindt C, Prieur F, Benaich P, Maunier S, Blanc P. Cardiac rehabilitation in chronic heart failure: effect of an 8-week, high-intensity interval training versus continuous training. *Arch Phys Med Rehabil.* 2012;93(8):1359-64.
39. Pinto Dias JC. Human Chagas disease and migration in the context of globalization: some particular aspects. *J Trop Med.* 2013; 2013: 789-758.
40. Klein N, Hurwitz I, Durvasula R. Globalization of Chagas disease: a growing concern in nonendemic countries. *Epidemiol Res Int.* 2012;2012(2012):1-13.
41. Bocchi EA, Braga FG, Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, Moreira Mda C, Bestetti RB, Bordignon S, Azevedo C, et al. III Brazilian Guidelines on Chronic Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(1 Suppl 1):3-70.
42. Cardoso J, Novaes M, Ochiai M, Regina K, Morgado P, Munhoz R, Brancalhão E, Lima M, Barretto AC. Chagas cardiomyopathy: prognosis in clinical and hemodynamic profile. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(4): 518-23 .
43. Rassi S, Barretto AC, Porto CC, Pereira CR, Calaca BW, Rassi DC. Survival and prognostic factors in systolic heart failure with recent symptom onset. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84(4):309-13.

44. Piepoli MF, Corra U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Zwisler AD, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17(1):1617.
45. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, Macera CA, Heath GW, Thompson PD, Bauman A, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation.* 2007;116(9):1081-93.
46. Keating SM, Deng X, Fernandes F, Cunha-Neto E, Ribeiro AL, Adesina B, Beyer AI, Contestable P, Custer B, Busch MP, et al. Inflammatory and cardiac biomarkers are differentially expressed in clinical stages of Chagas disease. *Int J Cardiol.* 2015; 199:4516-9.
47. Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR. Reduction in C-reactive protein through cardiac rehabilitation and exercise training. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(6):1056-61.
48. Larsen AI, Gjesdal K, Hall C, Aukrust P, Aarstrand T, Dickstein K. Effect of exercise training in patients with heart failure: a pilot study on autonomic balance assessed by heart rate variability. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004;11(2):162-7.
49. Zheng H, Luo M, Shen Y, Ma Y, Kang W. Effects of 6 months exercise training on ventricular remodeling and autonomic tone in patients with acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention. *J Rehabil Med.* 2008;40(9):776-9.
50. Tabet JY, Meurin P, Driss AB, Weber H, Renaud N, Grosdemouge A, Beauvais F, Cohen-Solal A. Benefits of exercise training in chronic heart failure. *Arch Cardiovasc Dis.* 2009;102(10):721-30.
51. Gielen S, Laughlin MH, O'Conner C, Duncker DJ. Exercise training in patients with heart disease: review of beneficial effects and clinical recommendations. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015;57(4):347-55.

8.2. ARTIGO 2

Effect of physical exercise training in patients with Chagas heart disease ó PEACH study

Fernanda de Souza Nogueira Sardinha Mendes¹, Mauro Felipe Felix Mediano¹, Fernando Cesar de Castro e Souza², Paula Simplício da Silva¹, Fernanda Martins Carneiro¹, Marcelo Teixeira Holanda¹, Roberto Magalhães Saraiva¹, Sergio Salles Xavier¹, Pedro Emmanuel Alvarenga Americano do Brasil¹, Andréa Silvestre de Sousa¹

¹Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation, Avenida Brasil 4365, Manguinhos, Rio de Janeiro 21040-360, Brazil

² National Institute of Cardiology, Rua das Laranjeiras, Laranjeiras, Rio de Janeiro 22240-006, Brazil

Correspondence author: Fernanda de Souza Nogueira Sardinha Mendes

Tel/fax: +55213865-9696

Email: fernanda.sardinha@ini.fiocruz.br

Abstract

Aims: Chagas heart disease (CHD) is characterized by a chronic fibrosing myocarditis with higher mortality than other cardiomyopathies. The PEACH study was a single centre, randomised, parallel-group, controlled trial evaluating the effects of exercise in CHD patients with severe left ventricular dysfunction and/or heart failure, given the expected beneficial of exercise in cardiovascular system. **Methods and results:** Thirty patients (59.27 ± 9.97 years, 66.67% males) clinically stable were randomised to either exercise or control group at 1:1 ratio. The intervention group performed exercise training for 6 months compared to the control group without exercise. Both had the same monthly pharmaceutical and nutritional counselling as well as usual care. Primary endpoint was the effect on functional capacity assessed by peak exercise oxygen consumption (peak VO_2)

obtained by a cardiopulmonary exercise test (CPET). Secondary endpoints included other CPET variables; cardiac function; body composition; muscle respiratory strength and clinical biomarkers. The peak VO_2 for patients in exercise group was significantly higher than for the usual care group after 6 months ($\Delta = +4.56$, $p=0.004$). In comparison with the usual care group, the patients on exercise experienced in six months an increased on peak oxygen pulse ($\Delta = +2.67$, $p=0.032$) and maximum minute ventilation ($\Delta = +13.89$, $p<0.0001$). There was an increase in three and six months of intervention of the maximum effort velocity (3m: $\Delta = +0.53$, $p=0.035$ and 6m: $\Delta = +0.70$, $p=0.005$) and incline of the maximum effort (3m: $\Delta = +2.05$, $p=0.007$ and 6m: $\Delta = +2.83$, $p<0.0001$). Patients on exercise group after 3 months decreased E/e ϕ on echocardiogram ($\Delta = -3.01$, $p=0.033$), not sustained until six months. Adverse event rates were similar in the two treatment groups. **Conclusion:** Exercise training improved functional capacity among chronic CHD patients with left ventricular dysfunction and/or heart failure. Further larger and multicenter studies should be the next step to confirm these findings.

Keywords: Chagas heart disease, Heart failure, Exercise training, Cardiac rehabilitation, Cardiopulmonary exercise test.

Introduction

Chagas disease is an infection caused by *Trypanosoma cruzi* that continues to be a major public health problem, especially in Latin America. The incidence is high, with around 5 million infected individuals (Organization, 2010) despite efforts to eradicate the insect vectors. Cardiac involvement is found in 25-30% of cases (Bern, 2015) as a result of an inflammation process which leads to fibrosis and cell death. The most common clinical manifestations of the cardiomyopathy are: heart failure (HF), arrhythmias and

thromboembolic events that results in a higher mortality and morbidity when compared with other forms of heart disease. Despite this fact, the therapy widely used in chronic Chagas heart disease (CHD) was not specifically tested in this population and is based on treating symptoms and slowing the heart disease progression (Ribeiro et al., 2012) . Therefore, studies evaluating the effects of different strategies on patients with CHD are necessary.

A multidisciplinary team approach is considered the gold standard model for the heart disease care. One of its components is the exercise training which enhances functional capacity, quality of life and muscular function in patients with HF (Ades et al., 2013). Recent guidelines recommend regular physical activity and structured exercise training as a complementary therapy in HF patients mainly for non-CHD (Piepoli et al., 2011). However, only few studies evaluated the effect of exercise on CHD. The first one showed that functional capacity, clinical symptoms, and some health-related quality of life domains improved after 3 months of follow-up (Lima et al., 2010). Another single-arm study demonstrated that oxygen consumption at peak of exercise (peak VO_2), oxygen pulse (O_2 pulse), and oxygen consumption at anaerobic threshold (VO_2 AT) improved after 6 months of exercise training (Fialho et al., 2012). The main limitation of the first study is the indirect measurement of peak VO_2 using a formula based on an exercise test that has around 20% of error (Gibbons et al., 2002). The later study has a lack of a control group that limits the interpretation of the data. The last publish in this field (Mediano et al., 2016) was a pilot study with twelve patients followed for eight months that showed an improvement in peak VO_2 and functional aerobic deficit (FAI) evaluated by CPET, improvement of left ventricular ejection fraction (LVEF) and respiratory muscle strength after eight months. As a pilot study, there was no control group, making interpretation of the data difficult due to

the progressive character of the HF of Chagasic etiology. Thus, clinical trials are necessary to complement the knowledge of exercise effects on patients with CHD.

The primary aim of the Exercise Program in Chagas Heart Disease (PEACH) study is to investigate the effects of exercise on functional capacity in patients with CHD, measured as the peak VO_2 during a maximal progressive cardiopulmonary exercise test (CPET). Other objectives are to evaluate the effects of exercise training on other variables of CPET, on cardiac function by echocardiogram, body composition, muscle respiratory strength and laboratorial biomarkers.

Methods

A complete description of the design of PEACH study has been published previously (Mendes et al., 2016). Briefly, PEACH study was a single centre, superiority randomised parallel-group controlled clinical trial of exercise training vs. usual care. Were included patients above 18 years old with CHD with isolated LVEF <45% or with HF symptoms at baseline evaluation (CHD stages B2 and C, respectively) with New York Heart Association class I or II in the previous 3 months. All of them were clinically stable and with optimal therapy according to HF guidelines for at least 6 weeks. Patients were randomised from March 2015 through January 2017 within the Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases (INI), a national reference centre for treatment and research in infectious and tropical diseases in Rio de Janeiro, Brazil. Exclusion criteria included major comorbidities or limitations that could interfere with exercise training, pregnancy, unavailability to attend the centre three times a week during the intervention period, performance of regular exercise training, smoking, or evidence of non Chagasic heart disease associated.

The protocol was reviewed and approved by the ethics committee centre. All patients provided written voluntary informed consent.

Patients were submitted to a baseline, 3 and 6 month CPET. The baseline results were used to define exercise prescription, determined appropriate levels of exercise training, and established training heart rate (HR) ranges. Besides, they were reviewed to identify significant arrhythmias or ischemia that would prevent safe exercise training. At baseline, 3 and 6 month period all participants had an echocardiogram, anthropometry and skinfolds, manovacuometry and laboratorial biomarkers. Eligible patients were randomised 1:1 using a permuted block randomization scheme, stratified by classification: B2 and C.

Exercise Training Protocol

Patients randomised to the exercise training arm participated in a group-based, supervised exercise program, with a goal of three sessions per week for a total of 6 months. During the supervised training phase, patients performed walking on treadmill for 30 minutes per session. An additional 20 min of strength exercises for the major muscle groups and 10 min of stretching were performed. The HR exercise training was corresponding to anaerobic threshold minus 10% in the first month of exercise protocol, and the anaerobic threshold plus 10% in the following months. When anaerobic threshold was not found, training HR was calculated based on Hellerstein formula: $HR = (102 + \text{maximum metabolic equivalent}) / 1.41$. In the first month: the training HR was between 70% of maximum HR and Hellerstein formula HR; and on following months: Hellerstein formula HR and 85% of maximum HR (Hellerstein, 1973; Hellerstein e Franklin, 1978). Details of the exercise training protocol have been reported previously (Mendes et al., 2016).

Usual Care

Patients in the control group were not provided with a formal exercise prescription. All patients, regardless of treatment group, had regular medical appointments with the same cardiologists during the follow-up, received nutritional and pharmaceutical counselling, including information on fluid management, sodium intake, and a monthly individualized packages of medication pills organized by the time and days they should be taken. All patients were asked to return for clinic visits every month during the follow-up.

Outcomes

The primary endpoint was change from baseline in peak VO_2 at 3 months and 6 months. Although blinding for patients and investigators was not possible due to the nature of the exercise training intervention, the CPET used to assess the primary endpoint was performed by an independent blinded investigator in a different care unit. The secondary endpoints were other measurements of CPET as follows: maximum systolic blood pressure (SBP), maximum HR, chronotropic deficit, metabolic equivalent (MET), double product, functional aerobic impairment (FAI), oxygen pulse (O_2 Pulse), minute ventilation (VE), slope of relation between VE and carbon dioxide production (VCO_2) (VE/ VCO_2 Slope), respiratory exchange ratio (RER), oxygen uptake efficiency slope (OUES), maximum speed, maximum incline, time required for a 50% fall from the peak VO_2 value ($\text{T}_{1/2} \text{VO}_2$), first minute HR recovery (HRR). Other secondary outcomes: cardiac function with a standard two-dimensional resting echocardiogram, body composition with fat percentage, body mass index (BMI) and waist; respiratory muscle strength and laboratory biomarkers. Flow chart of screening, randomization and follow-up of the study is described at Figure 1.

Statistical Analysis

The study was designed to have 90% power to detect a $2.9 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ difference with a standard deviation of $2.0 \text{ mlO}_2.\text{kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ on peak VO_2 on exercise group in patients with heart failure compared with those randomised to usual care. This estimate was based on significant clinical difference (Freyssin et al., 2012) on VO_2 values. It was estimated a rate of 50% losses in the 6 months of follow-up, and an α level of 0.05.

Statistical analyses were performed using Stata 13.0. Baseline patient characteristics were summarized using mean and standard deviation for continuous variables and frequencies and percentages for categorical variables (Table 1). Variables was compared at baseline in relation to the exercise and control groups. Linear mixed models evaluated longitudinal effects of exercise correlated with repeated measures over time. As it was used an intention-to-treat analysis, all measured variables regardless of losses to follow up or noncompliance to exercise sessions were included. The longitudinal analysis considered treatment \times time interaction to estimate rate of changes in the outcomes. Likelihood-ratio test compared random intercept or random slope models and as no differences were found in both models, random intercept was selected. The REDCap software was used for data management and storage.

Results

Baseline Characteristics

Baseline characteristics of the 30 patients enrolled in each randomised arm are shown in Table 1. The mean age of all patients was 59.27 ± 9.97 years; 66.67% were males, 26.67% were at stage B2 and 73.33% at stage C, at baseline. The mean LVEF was $33.13 \pm 7.81\%$. About medication usage, 93.33% participants were receiving beta blockers (carvedilol), 94.71% used angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II

receptor blockers (41.38% losartan, 50% enalapril, 3.33% captopril), and 50% used an aldosterone antagonist (spironolactone). The use of medication during the follow-up is showed in Figure 2. Total of 46.67% had cardiac devices and 50% of them had an implantable cardioverter-defibrillator (42.86%) or biventricular pacemaker (7.14%). Both groups were balanced for most clinical and demographic characteristics.

Follow-up

The follow-up period was from March 11, 2015 to December 28, 2016. There were no lost to follow-up. Compliance of supervised training sessions was 79.47% during the first 3 months, with an overall 6 month compliance of 74.19%.

Safety of Exercise Training

During the trial, three interim analyses were performed by an external evaluator to the study that would recommend its interruption in case of positive or negative results with a difference \times 50% in the absolute value of the peak VO_2 . None of them reached a 0.01 significance level between the two groups. Another previous criterion for suspending the study would be the presence of severe adverse events \times 2 times in any of the groups, such as: cardiovascular mortality, acute myocardial infarction, cardiorespiratory arrest, ventricular arrhythmias, decompensated heart failure, cerebrovascular disease or unstable angina. Again, there were no differences between the groups and the study was not interrupted.

Clinical Outcomes

Primary Endpoint

The changes from baseline in peak VO_2 at 3 months and 6 months are presented in Table 2. Compared to usual care patients at 6 months of follow-up, the exercise training arm had a greater improvement in peak VO_2 ($\Delta = +4.56$, $p=0.004$).

Secondary Endpoints

Cardiopulmonary Exercise Test

In comparison with the usual care group, the patients on exercise experienced an enhancement on several variables measured by CPET (Table 2). In both measurements it was observed an increase on tolerability to higher intensity of treadmill load. The maximum speed and maximum incline were higher in exercise group after 3 months ($\Delta = +0.53$, $p=0.035$ and $\Delta = +2.05$, $p=0.007$) and after 6 months ($\Delta = +0.70$, $p=0.005$ and $\Delta = +2.83$, $p<0.0001$). The maximum SBP decreased on exercise group after 3 months: $\Delta = -13.36$, $p=0.035$. As well as peak VO_2 , other variables that are related to functional capacity enhanced after 6 months on exercisers: MET ($\Delta = +1.30$, $p=0.003$) and FAI ($\Delta = -14.99$, $p=0.006$). Also for 6 months, the O_2 pulse ($\Delta = +2.67$, $p=0.032$) and maximum VE ($\Delta = +13.89$, $p<0.0001$) were higher on exercise group compared to control group.

Echocardiogram

After 3 months patients on exercise have decreased E/e ϕ on echocardiogram ($\Delta = -3.01$, $p=0.033$) and left atrium pressure ($\Delta = -3.64$, $p=0.039$), but this changes not sustained until 6 months. There were no significant differences on other echocardiograms variables.

Manovacuometry and Body composition

The MIP, MEP and body composition measurements did not differ between the two groups.

Laboratorial Biomarkers

The HDL-cholesterol showed a higher level on exercisers at 6 months ($\Delta = +8.56$, $p=0.007$).

Surprisingly, the LDL-levels also increased on exercise group only for 6 months ($\Delta = +43.25$, $p=0.044$).

Security

Adverse event rates were similar in the two treatment groups as seen on Figure 3. Mostly, the performance of exercise training was well tolerated and safe. In the exercise group, only one patient (6.67%) had an arrhythmia event during exercise session (atrial fibrillation) that led to hospitalization. In the usual care group, two patients (13.33%) had an all-cause hospitalization during the 6 months follow-up and one of them a fatal outcome after femur fracture and decompensated heart failure (Figure 3).

Discussion

Chagas disease is an important affection in Latin America and, more recently, in worldwide since the globalization process leads daily to international uncontrolled migration. As the cardiomyopathy is one of most common and severe clinical manifestations of chronic Chagas disease, strategies to precociously identify the heart dysfunction and improve its performance are necessary. It has been proved that exercise training is one of the most efficacious ways to improve physical performance, and to reduce morbidity and mortality to heart diseases in general. In the same way, it could be a new

tool to improve CHD. Despite this, only three studies evaluated the effect of exercise on CHD.

Peak VO_2 is known to be an important predictor for different outcomes as cardiovascular or all cause deaths, hospitalizations (Swank et al., 2012) and quality of life (Athanasopoulos et al., 2010). In the PEACH study exercise had a positive impact on several aspects of CHD patients. The primary endpoint (peak VO_2) improved on exercise group at 6 months evaluation compared to the control group, as well as other functional capacity variables (MET and FAI). VO_2 peak is a strong and independent prognosticator in HF, so a 20% change in this variable can be associated with significantly improved outcomes in CHD patients. Exercisers had greater efficiency in performing the subsequent CPET and tolerated higher loads on treadmill. Such finding occurred not only because the patients learned the specificity of the walking movement on treadmill but specially by the better physical condition.

The severity of exercise limitation in heart disease is not only correlated to the extent of cardiac dysfunction. Peripheral disturbances such as impaired vasoreactivity, impaired skeletal muscle energy metabolism and functional iron deficiency are as important as cardiac function to determine exercise capacity. The physical exercise produces nitric oxide and promotes vasodilation that leads to decrease on SBP both on hypertension patients as on normotensive (Whelton et al., 2002) and modulate sympathetic autonomy system. In PEACH study the exercise group had lower maximum SBP than control group at 3 months but did not sustained in 6 months. The O_2 pulse is an indicator of stroke volume and arteriovenous O_2 difference, and a strong independent predictor of clinical events (Lavie et al., 2004). All these benefits were responsible for the significantly improved O_2 pulse in this present study. Also, the increase in maximal VE in exercisers is explained due to a higher intensity on CPET achieved by this group.

The PEACH study is the first randomised controlled trial on CHD that evaluated the effect of exercise by a direct measure using CPET. Reviewing the literature, only three similar studies were found. The Lima et al. study (2010) showed that after 3 months the functional capacity in CHD patients improved in exercise compared to control group after indirect measure of VO_2 . The present study followed up both groups for 6 months with three CPET which directly measure the functional capacity. The Fialho et al. study (2012) had no control group, and the characterization of CHD patients regarding cardiac function was not clear. Besides, they studied 18 subjects and 13 of them were women (72.22%). The third one, a pilot study from our group (Mediano et al., 2016) showed an improvement in functional capacity after 4 months and in cardiac function (17% in LVEF) and muscle respiratory strength (14% in MIP and 15% in MEP) after 8 months of exercise. Despite differences in study design, most findings in PEACH study are in accordance with three previous groups.

Although there was no statistically significant change in EF, hemodynamic benefits were obtained in 3 months (decreased in E/e_0 and left atrium pressure on echocardiogram) which did not sustain after 6 months.

The limitations observed during the study were the number of participants. It was calculated based only on peak VO_2 changes impeding to show differences on other secondary endpoints. As a behavior intervention, blinding of patients and the research personnel during the intervention was not possible, but the main outcome measured by CPET was performed by a blinded evaluator in a different centre from where the training was executed.

PEACH study demonstrated that exercise training in CHD patients was safe, significantly improved functional capacity, several CPET variables and a hemodynamic

marker (E/e₀) after 3 months. It is known that ejection fraction and cardiac performance are not the only determinants of exercise limitation, therefore, in this study, patients improved functional capacity even without significant changes in cardiac function. Larger studies are needed to confirm these findings and evaluate other clinical outcomes.

Acknowledgements

The authors wish to thank the Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, the National Institute of Cardiology, and the Oswaldo Cruz Institute for clinical and laboratorial support.

Funding

This study was funded by the 6th Strategic Program for Support of Health from Oswaldo Cruz Foundation and National Council for Scientific and Technological Development (FIOCRUZ/ CNPq). (No. 407742/2012-3).

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

ADES, P. A. et al. Cardiac rehabilitation exercise and self-care for chronic heart failure. **JACC Heart Fail**, v.1, n.6, p.540-7, Dec 2013. ISSN 2213-1787. Disponível em: [≤ http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24622007 >](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24622007).

BERN, C. Chagas' Disease. **N Engl J Med**, v. 373, n. 19, p. 1882, 11 2015. ISSN 1533-4406. Disponível em: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26535522>](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26535522).

FIALHO, P. H. et al. Effects of an exercise program on the functional capacity of patients with chronic Chagas' heart disease, evaluated by cardiopulmonary testing. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.45, n.2, p.220-4, 2012 Mar-Apr 2012. ISSN 1678-9849. Disponível em: [≤ http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22534996 >](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22534996).

FREYSSIN, C. et al. Cardiac rehabilitation in chronic heart failure: effect of an 8-week, high-intensity interval training versus continuous training. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 93, n. 8, p. 1359-64, Aug 2012. ISSN 1532-821X. Disponível em: [≤ http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22446291 >](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22446291).

GIBBONS, R. J. et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). **J Am Coll Cardiol**, v.40, n.8, p.1531-40, Oct2002. ISSN0735-1097.

Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12392846>>.

HELLERSTEIN, H. **Principles of Exercise Prescription-for Normals and Cardiac Subjects. Exercise Testing and Exercise Training in Coronary Heart Disease.** New York: Academic Press 1973.

HELLERSTEIN, H.; FRANKLIN, B. **Rehabilitation of Coronary Patient.** New York: John Wiley 1978.

LIMA, M. M. et al. A randomized trial of the effects of exercise training in Chagas cardiomyopathy. **Eur J Heart Fail**, v. 12, n. 8, p. 866-73, Aug 2010. ISSN 1879-0844. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20675669>>.

MENDES, F. S. N. S. et al. Effect of physical exercise training in patients with Chagas heart disease: study protocol for a randomized controlled trial (PEACH study). **Trials**, v. 17, n. 1, p. 433, 09 2016. ISSN 1745-6215. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27590681>>.

ORGANIZATION, W. H. First WHO report on neglected tropical diseases: working to overcome the 389 global impact of neglected tropical diseases 2010.

PIEPOLI, M. F. et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. **Eur J Heart Fail**, v. 13, n. 4, p. 347-57, Apr 2011. ISSN 1879-0844. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21436360>>.

RIBEIRO, A. L. et al. Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. **Nat Rev Cardiol**, v.9, n.10, p.576-89, Oct 2012. ISSN 1759-5010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22847166>>.

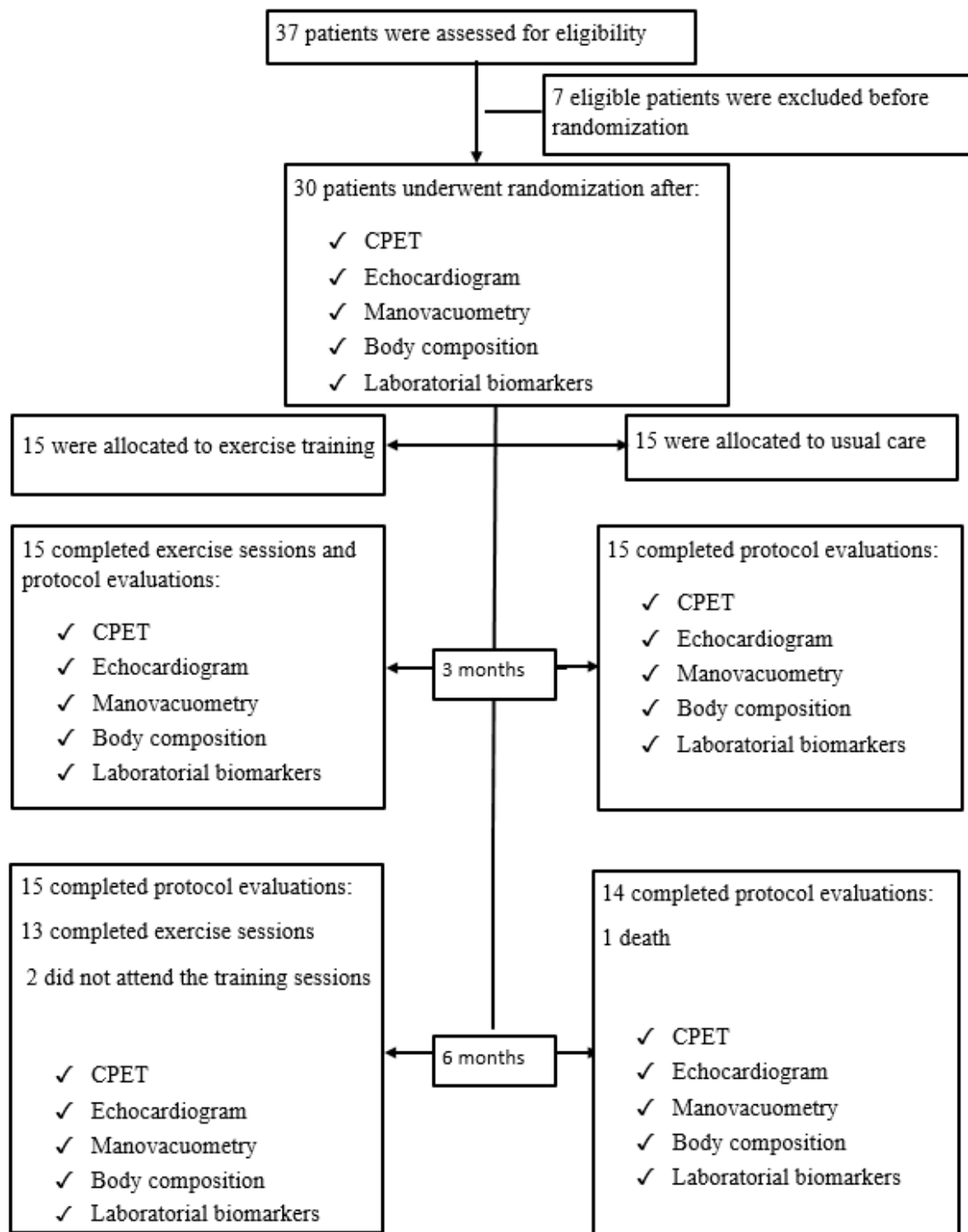


Figure 1 ó Flow chart of screening, randomization and follow-up of the study.

Table 1 ó Characteristics of participants included in the study (n=30).

Variable	Control (n=15)	Exercise (n=15)
Age (years)	60.73 (10.65)	57.80 (9.38)
Male sex (%)	60.0 (n=9)	73.33 (n=11)
Schooling (%)		
< 9 years	86.67 (n=13)	80.0 (n=12)
9-12 years	0 (n=0)	20.0 (n=3)
>12 years	13.33 (n=2)	0 (n=0)
Race (%)		
White	26.67 (n=4)	53.33 (n=8)
Mulatto	53.33 (n=8)	40.0 (n=6)
Black	13.33 (n=2)	6.67 (n=1)
Others	6.67 (n=1)	0 (n=0)
Clinical form of CHD (%)		
Without heart failure (B2)	26.67 (n=4)	26.67 (n=4)
With heart failure (C)	73.33 (n=11)	73.33 (n=11)
Cardiopulmonary exercise test		
Maximum SBP (mmHg)	116.27 (27.19)	126.93 (22.91)
Maximum HR (bpm)	109.47 (22.52)	109.67 (28.59)
Chronotropic deficit (%)	30.89 (14.96)	30.44 (14.71)
Peak VO ₂ (mlO ₂ .kg ⁻¹ .min ⁻¹)	15.40 (6.30)	17.60 (4.65)
MET	4.40 (1.80)	5.03 (1.33)
Double product	12873.20 (5246.44)	14234.93 (4974.65)
FAI (%)	47.23 (15.52)	41.75 (15.67)
O ₂ Pulse (ml/sys)	9.81 (4.22)	10.40 (3.03)
VE/VCO ₂ Slope	30.48 (7.59)	28.09 (4.63)
Maximum VE (l/min)	31.65 (10.44)	33.37 (7.02)
RER	1.03 (0.11)	1.03 (0.09)
OUES	1369.87 (822.55)	1488.13 (465.43)
Maximum speed (km/h)	4.13 (1.29)	4.82 (1.18)
Maximum incline (%)	8.97 (4.44)	11.33 (4.38)
T1/2 VO ₂ (s)	110.00 (29.15)	103.00 (11.92)
HRR (bpm)	-7.67 (27.0)	-14.73 (35.78)

Echocardiogram		
LV Ejection fraction (%)	33.93 (7.04)	32.33 (8.68)
ESV (ml)	99.40 (34.96)	116.27 (40.18)
EDV (ml)	147.00 (47.80)	170.07 (47.77)
S _{RV} ∅	8.60 (2.80)	10.33 (1.88)
E/e∅	11.81 (3.73)	14.72 (4.57)
Normal diastolic function (%)	6.67 (n=1)	0 (n=0)
Diastolic dysfunction I/II (%)	46.67 (n=7)	66.67 (n=10)
Diastolic dysfunction III/IV (%)	20.0 (n=3)	26.67 (n=4)
Not measured	26.67 (n=4)	6.67 (n=1)
Left atrial pressure	16.7 (4.47)	20.16 (5.65)
Manovacuometry		
MIP (cmH ₂ O)	74.16 (33.60)	81.13 (22.85)
MEP (cmH ₂ O)	101.84 (33.46)	119.14 (23.82)
Body composition		
Fat percentage (%)	25.95 (10.83)	22.59 (10.41)
BMI (kg/m ²)	25.64 (4.26)	25.13 (6.21)
Waist (cm)	84.9 (9.16)	84.7 (15.13)
Biomarkers		
Hemoglobin (mg/dL)	12.98 (1.23)	13.75 (1.16)
Urea (mg/dL)	50.86 (30.34)	39.07 (19.00)
Creatinin (mg/dL)	1.17 (0.30)	1.14 (0.21)
Sodium (mg/dL)	139.93 (2.43)	140.73 (2.87)
Potassium (mg/dL)	4.64 (0.58)	4.97 (0.60)
Glucose (mg/dL)	107.87 (44.50)	103.20 (27.18)
Lactate	1.14 (0.60)	2.29 (1.75)
Total cholesterol (mg/dL)	165.79 (45.62)	181.71 (41.93)
HDL (mg/dL)	42.25 (11.94)	43.87 (15.73)
LDL (mg/dL)	111.00 (36.31)	101.86 (37.68)
Triglycerides (mg/dL)	102.29 (45.06)	132.86 (75.73)
FFQ		
Calories (kcal)	1573.99 (651.44)	1671.16 (466.53)
Protein (g)	64.28 (30.21)	66.00 (22.68)
Carbohydrates (g)	222.43 (85.52)	244.24 (68.20)
Lipids (g)	47.46 (25.84)	47.80 (18.26)
Fiber (g)	20.28 (10.38)	20.60 (7.47)

Data are described like percentage (frequency) or mean (standard deviation).

CHD: Chagas heart disease; SBP: systolic blood pressure; HR: heart rate; VO₂: oxygen consumption; MET: metabolic equivalent; FAI: functional aerobic impairment; O₂: oxygen; VE: minute ventilation; VCO₂: carbon dioxide production; RER: respiratory exchange ratio; OUES: oxygen uptake efficiency slope; T1/2 VO₂: time required for a 50% fall from the peak VO₂ value; HRR: First minute heart rate recovery; LV: left ventricular; ESV: End-systolic volume; EDV: End-diastolic volume; S_{RV}∅ Right ventricular peak myocardial systolic velocity; E/e∅ ratio between early mitral inflow velocity and mitral annular early diastolic velocity; MIP: maximum inspiratory pressure; MEP: maximum expiratory pressure; BMI: body mass index; HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; FFQ: food frequency questionnaire.

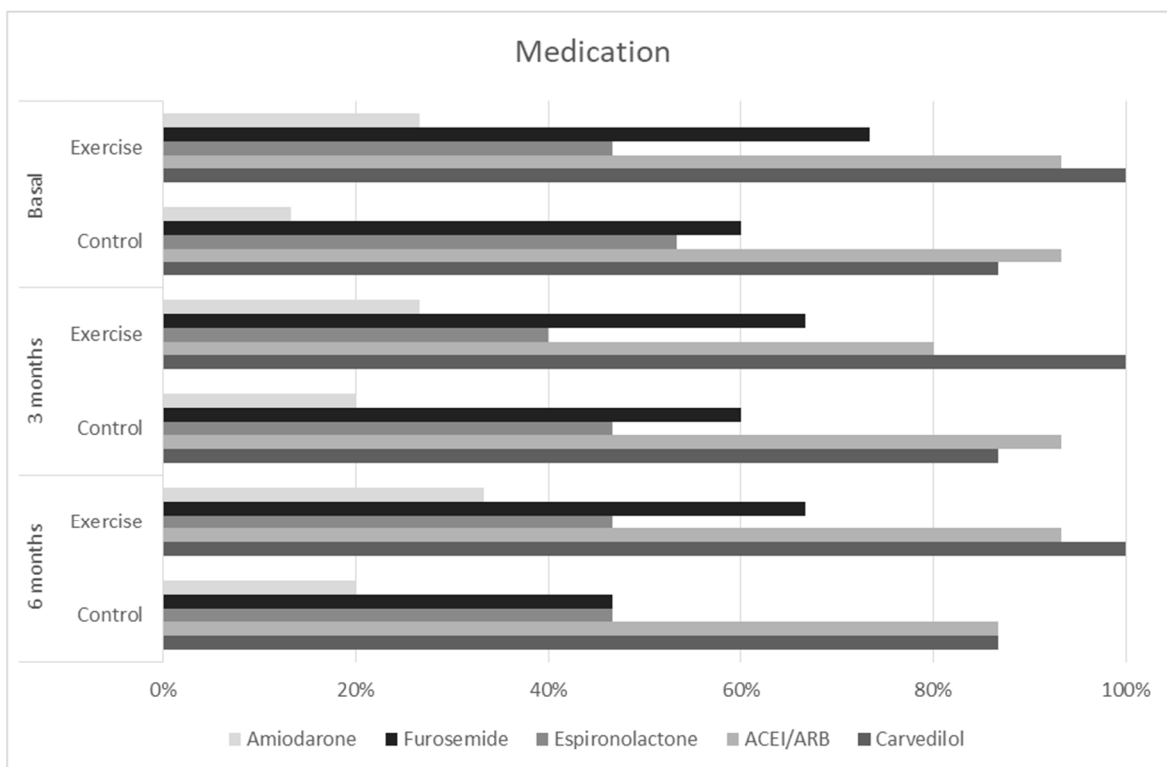
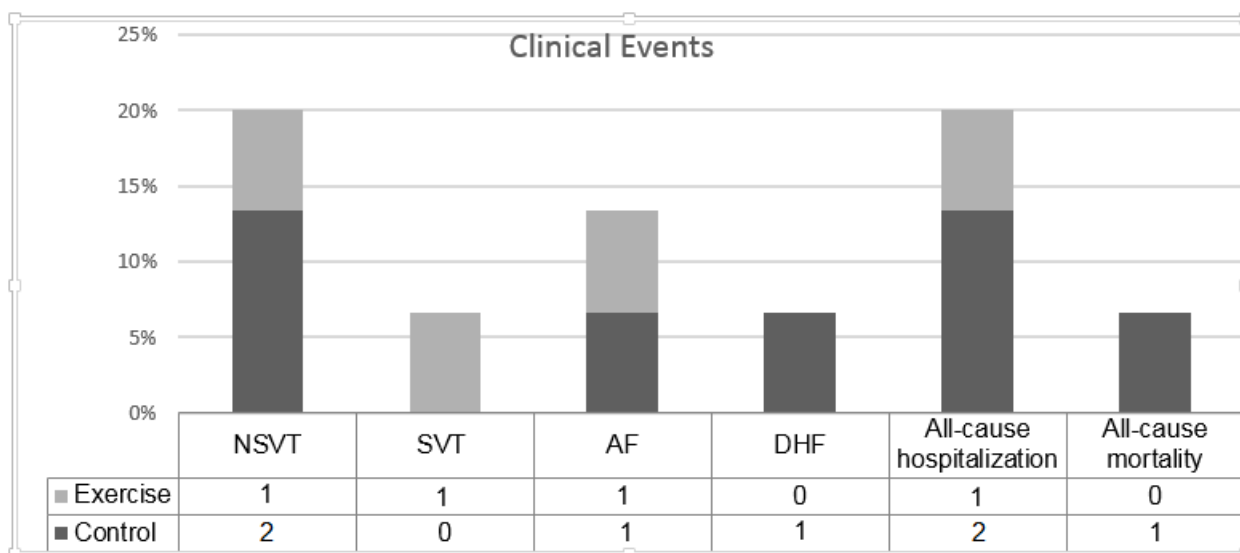


Figure 2 ó Frequency of medication usage during follow-up
ACEI/ARB - Angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers



NSVT: non-sustained ventricular tachycardia; SVT: sustained ventricular tachycardia; AF: atrial fibrillation; DHF: decompensated heart failure

Figure 3 ó Clinical events during the follow-up

Table 2: Crude means (standard deviation) and adjusted beta values for CPET variables during the 3- and 6-month follow-up.

Variables	3 months (Control=15 Exercise=15)			6 months (Control=15 Exercise=15)		
	Mean (sd)		<i>p</i> ^a	Mean (sd)		<i>p</i> ^a
Peak VO₂ (ml.kg⁻¹.min⁻¹)						
Control	16.01 (8.32)	+1.81	0.252	12.96 (4.50)	+4.56	0.004
Exercise	20.1 (5.89)			19.40 (5.51)		
MET						
Control	4.58 (2.38)	+0.46	0.302	3.70 (1.29)	+1.30	0.003
Exercise	5.68 (1.61)			5.55 (1.57)		
FAI (%)						
Control	44.77 (25.34)	-5.21	0.344	54.68 (14.36)	-14.99	0.006
Exercise	33.61 (19.17)			35.30 (21.27)		
Maximum SBP (mmHg)						
Control	121.87 (34.10)	-13.36	0.035	118.14 (36.44)	-9.40	0.137
Exercise	121.57 (12.65)			117.33 (20.99)		
Maximum HR (bpm)						
Control	109.40 (22.23)	+3.38	0.653	106.64 (22.86)	+6.95	0.355
Exercise	113.5 (24.78)			113.27 (21.72)		
Chronotropic deficit (%)						
Control	31.67 (14.13)	-0.79	0.861	32.45 (15.31)	-2.45	0.589
Exercise	29.98 (12.86)			29.89 (11.49)		
Double product						
Control	13826.13 (5691.66)	-1604.20	0.168	12890.14 (5331.85)	-396.83	0.733
Exercise	13896.43 (3217.56)			13582.53 (3904.39)		
O₂ Pulse (ml/sys)						
Control	9.7 (4.33)	+1.79	0.151	8.28 (2.95)	+2.67	0.032
Exercise	12.24 (4.34)			11.25 (3.79)		

VE/VCO₂ Slope						
Control	30.13 (7.58)	-0.83	<i>0.581</i>	31.18 (4.93)	-1.35	<i>0.367</i>
Exercise	27.00 (3.35)			28.73 (4.43)		
Maximum VE (l/min)						
Control	35.46 (17.51)	+0.57	<i>0.865</i>	26.01 (9.53)	+13.89	<0.0001
Exercise	38.43 (9.35)			41.08 (11.15)		
OUES						
Control	1392.80 (785.13)	+67.93	<i>0.667</i>	1041.00 (542.16)	+286.27	<i>0.070</i>
Exercise	1600.43 (503.98)			1404.27 (411.63)		
Maximum speed (km/h)						
Control	4.31 (1.39)	+0.53	0.035	4.40 (1.55)	+0.70	0.005
Exercise	5.54 (0.96)			5.75 (1.04)		
Maximum incline (%)						
Control	9.43 (5.17)	+2.05	0.007	9.25 (4.19)	+2.83	<0.0001
Exercise	13.71 (2.68)			14.23 (3.61)		
T1/2 VO₂ (s)						
Control	118.00 (39.45)	-8.95	<i>0.4</i>	109.58 (17.64)	+11.98	<i>0.269</i>
Exercise	106.43 (28.98)			117.67 (31.45)		
HRR (bpm)						
Control	-14.47 (27.98)	+11.32	<i>0.227</i>	-11.24 (38.30)	+10.07	<i>0.282</i>
Exercise	-11.64 (30.59)			-6.87 (27.53)		

a Mixed linear model including interaction between time, group and time x group adjusted for baseline values.

Bold: values with statistical significance.

VO₂: oxygen consumption; MET: metabolic equivalent; FAI: functional aerobic impairment; SBP: systolic blood pressure; HR: heart rate; O₂: oxygen; VE: minute ventilation; VCO₂: carbon dioxide production; OUES: oxygen uptake efficiency slope; T1/2 VO₂: time required for a 50% fall from the peak VO₂ value; HRR: First minute heart rate recovery.

Supplementary Information

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

Table S1. Crude means (standard deviation) and adjusted beta values for echocardiogram, manovacuometry, body composition and biomarkers variables at 3 and 6-month follow-up.

Variables	3 months (Control=15 Exercise=15)			6 months (Control=15 Exercise=15)		
	Mean (sd)		<i>p</i> ^a	Mean (sd)		<i>p</i> ^a
Ejection fraction (%)						
Control	33.73 (8.57)	+4.00	0.085	33.86 (9.14)	+2.51	0.285
Exercise	36.13 (8.13)			34.60 (5.85)		
ESV						
Control	103.07 (44.55)	-14.47	0.189	93.93 (43.75)	-3.36	0.763
Exercise	105.47 (47.84)			107.87 (38.65)		
EDV						
Control	145.8 (47.97)	-20.67	0.107	138.29 (52.52)	+1.72	0.894
Exercise	148.2 (56.75)			163.60 (51.06)		
S _{VD} ∅						
Control	9.13 (2.07)	-1.07	0.137	9.07 (2.81)	-0.59	0.414
Exercise	9.8 (2.31)			10.27 (1.28)		
E/e∅						
Control	14.03 (4.38)	-3.01	0.033	12.21 (2.54)	-1.70	0.230
Exercise	14.12 (5.85)			13.68 (6.94)		
Left atrial pressure						
Control	19.29 (5.45)	-3.64	0.039	17.03 (3.14)	-1.95	0.268
Exercise	19.36 (7.33)			18.86 (8.61)		
MIP						
Control	86.06 (36.58)	-5.37	0.409	84.54 (26.63)	+1.24	0.850
Exercise	87.66 (28.52)			89.86 (23.99)		

MEP							
Control	100.67 (40.59)	-0.89	0.886	109.24 (34.11)	-5.31	0.395	
Exercise	117.08 (28.28)			118.35 (27.32)			
Fat percentage (%)							
Control	25.24 (10.39)	+0.02	0.980	24.42 (9.57)	+0.98	0.327	
Exercise	21.90 (10.20)			21.34 (9.63)			
BMI (kg/m ²)							
Control	25.33 (3.64)	-0.14	0.658	25.32 (3.48)	+0.09	0.774	
Exercise	24.69 (5.63)			24.49 (5.65)			
Waist (cm)							
Control	84.4 (8.23)	-0.70	0.495	85.64 (8.05)	-0.88	0.396	
Exercise	83.50 (14.89)			83.37 (14.58)			
Glucose (mg/dL)							
Control	103.07 (19.82)	-4.58	0.494	111.64 (32.80)	-4.91	0.463	
Exercise	102.13 (20.40)			101.93 (18.98)			
Total cholesterol (mg/dL)							
Control	150.85 (37.22)	+12.8	0.319	153.93 (43.24)	-0.20	0.987	
Exercise	174.69 (41.82)	9		165.33 (27.58)			
HDL (mg/dL)							
Control	48.00 (12.81)	+3.00	0.39	50.46 (14.15)	+8.56	0.007	
Exercise	49.57 (9.91)			45.78 (8.61)			
LDL (mg/dL)							
Control	78.38 (25.80)	+29.5	0.203	88.40 (34.26)	+43.2	0.044	
Exercise	107.14 (45.57)	7		102.86 (20.67)	5		
Triglycerides (mg/dL)							
Control	89.64 (43.96)	-13.58	0.463	88.77 (45.18)	-17.80	0.342	
Exercise	102.00 (43.35)			101.21 (57.61)			

a. Linear mixed models including time, group and time x group interaction adjusted for baseline values.

Bold: values with statistical significance *Left atrial pressure= $1.24 * E/e' + 1.9$

ESV: End-systolic volume; EDV: End-diastolic volume; S_{RV} Right ventricular peak myocardial systolic velocity; E/e' ratio between early mitral inflow velocity and mitral annular early diastolic velocity; MIP: maximum inspiratory pressure; MEP: maximum expiratory pressure; BMI: body mass index; HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein.

9. RESULTADOS COMPLEMENTARES

A seguir serão apresentados resultados de análises complementares ao estudo PEACH os quais não estão apresentados no segundo artigo científico. Há ainda dados coletados ainda não descritos, como a análise de Holter e avaliação autonômica, que farão parte de futuras análises e publicações. A figura 2 mostra as mudanças do VO₂ pico ao longo do estudo. Na tabela 4, estão as características basais com as outras variáveis analisadas.

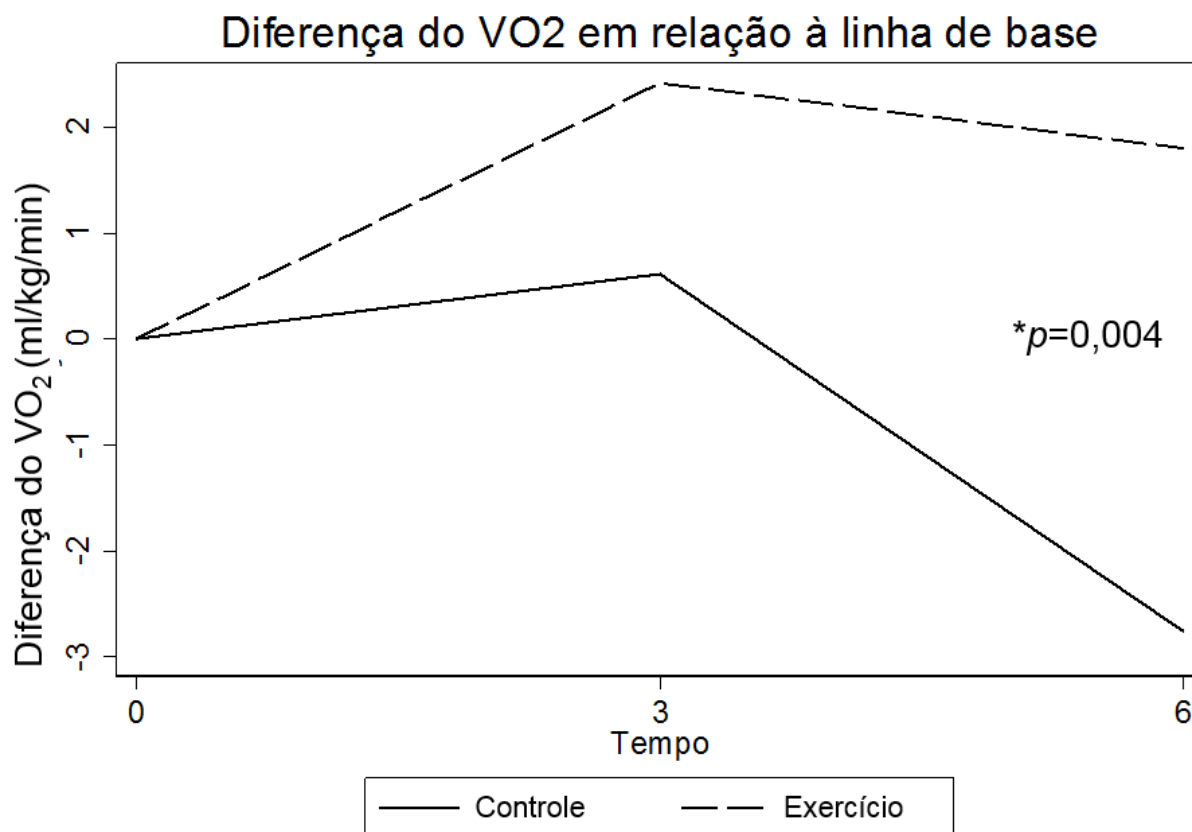


Figura 2 é Diferença do VO₂ pico ajustando pela linha de base.

Tabela 4 ó Outras características basais dos participantes incluídos no estudo (n=30).

Variável	Controle (n=15)	Exercício (n=15)
TECP		
VO ₂ LA (mlO ₂ .kg-1.min-1) a	13,72 (5,28)	15,84 (2,98)
Potência circulatória (mmHg.ml.kg-1min-1)	1776,9 (737,7)	2261,0 (831,85)
Ecocardiograma		
TAPSE (mm)	18,6 (5,45)	22,8 (4,62)
Recordatório alimentar		
Calorias (kcal)	1519,62(695,2)	1470,67(471,57)
Proteínas (g)	63,40 (26,87)	69,82 (32,97)
Carboidratos (g)	228,48 (107,45)	194,94 (81,31)
Lipídios (g)	39,13 (24,52)	45,40 (20,97)
Fibras (g)	20,29 (12,50)	22,00 (12,25)
Biomarcador clínico		
Hb glicada (%) ^b	6,77 (2,05)	6,2 (0,45)
Composição corporal		
Estatura (m)	1,61 (0,07)	1,63 (0,08)
Massa total (kg)	66,23 (12,03)	66,7 (16,17)
Massa magra (kg)	48,33 (7,89)	50,48 (8,48)
Massa gorda (kg)	17,91 (9,04)	16,22 (11,00)
Massa óssea (kg)	5,55 (1,01)	5,85 (1,37)
Circunferência de Tórax (cm)	90,67 (8,17)	90,90 (9,43)
Circunferência de Abdome (cm)	89,93 (10,63)	88,57 (15,66)
Circunferência de Quadril (cm)	94,20 (9,65)	92,33 (9,51)
RCQ (cm)	0,90 (0,06)	0,91 (0,09)

Dados descritos como porcentagem (frequência) ou média (desvio padrão).

^a VO₂ LA: Controle n=8; exercício n=9.

^b Hb glicada: Controle n=7; exercício n=4.

TECP: teste de exercício cardiopulmonar; VO₂: consumo de oxigênio; LA: limiar aneróbio; TAPSE: *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*; Hb: hemoglobina; RCQ: relação cintura-quadril.

Somente dois participantes do grupo de exercício não obtiveram, após 3 e 6 meses presença em mais de 70% das sessões de exercício. Foram realizadas análises levando em consideração somente os pacientes que aderiram às sessões em uma frequência superior à 70% e não houve diferenças estatisticamente significativas em relação à análise por

intenção de tratamento com todos os participantes. Optamos por manter os resultados com todos os participantes conforme tabela 5.

Tabela 5. Média (desvio padrão) das modificações em relação à linha de base de outras variáveis analisadas no estudo PEACH em 3 e 6 meses de seguimento.

Variáveis	3 meses (Controle=15 Exercício=15)			6 meses (Controle=15 Exercício=15)		
	Média (dp)		<i>p</i> ^a	Média (dp)		<i>p</i> ^a
VO₂ LA (mlO₂.kg⁻¹.min⁻¹)^b						
Controle	14,34 (6,43)	-1,21	0,513	10,65 (5,07)	+3,73	0,049
Exercício	15,03 (3,75)			13,82 (4,18)		
Potência circulatória						
Controle	1921,82 (976,69)	-11,73	0,962	1524,89 (666,54)	+326,84	0,183
Exercício	22438,55 (780,50)			2283,78 (794,09)		
TAPSE						
Controle	20,67 (7,05)	-2,60	0,169	19,79 (6,47)	-1,40	0,465
Exercício	22,27 (5,95)			22,67 (4,50)		
Calorias recordatório (kcal)						
Controle	1313,09 (420,85)	+226,61	0,297	1171,88 (583,81)	+380,00	0,083
Exercício	1490,75 (585,13)			1517,44 (381,39)		
Proteínas recordatório (g)						
Controle	57,97 (25,55)	+7,13	0,661	55,80 (36,44)	+7,86	0,632
Exercício	71,52 (44,66)			70,53 (47,74)		
Carboidratos recordatório (g)						
Controle	188,07 (80,90)	+51,22	0,149	157,29 (64,66)	+59,73	0,095

Exercício	205,76 (84,25)			184,50 (60,27)		
Lipídios recordatório (g)						
Controle	36,55 (12,85)	-1,01	0,916	34,76 (24,62)	+12,00	0,215
Exercício	41,81 (20,61)			54,01 (32,15)		
Fibras recordatório (g)						
Controle	16,37 (6,62)	+10,68	0,012	16,24 (8,01)	+3,24	0,450
Exercício	28,75 (13,95)			21,18 (10,88)		
Calorias QFCA (kcal)						
Controle	1295,27 (462,36)	+50,74	0,743	1281,29 (510,71)	+109,49	0,484
Exercício	1443,18 (385,46)			1524,21 (491,44)		
Proteínas QFCA (g)						
Controle	53,71 (20,45)	+4,11	0,570	51,51 (20,45)	+5,00	0,495
Exercício	59,55 (15,71)			60,28 (17,82)		
Carboidratos QFCA (g)						
Controle	180,61 (69,83)	+7,56	0,750	189,13 (77,77)	+8,96	0,709
Exercício	209,97 (64,61)			220,86 (76,76)		
Lipídios QFCA (g)						
Controle	39,78 (15,61)	+0,45	0,933	35,41 (15,28)	+6,00	0,262

	Exercício	40,56 (14,92)			44,41 (18,28)		
Fibras QFCA (g)							
	Controle	16,77 (8,75)	+9,45	0,010	20,62 (10,32)	+5,75	0,122
	Exercício	26,53 (8,87)			26,40 (11,21)		
Hb glicada (%) ^c							
	Controle	6,38 (0,47)	+0,17	0,488	6,22 (0,61)	-0,21	0,373
	Exercício	5,94 (0,39)			6,25 (1,12)		
Estatura (m)							
	Controle	1,61 (0,07)	+0,003	0,301	1,61 (0,07)	+0,004	0,276
	Exercício	1,63 (0,08)			1,63 (0,08)		
Massa total (kg)							
	Controle	65,49 (11,11)	-0,49	0,531	65,78 (10,06)	+0,14	0,862
	Exercício	65,47 (14,66)			64,94 (14,59)		
Massa magra (kg)							
	Controle	48,40 (7,94)	-0,49	0,386	49,21 (6,94)	-0,53	0,353
	Exercício	50,06 (7,53)			50,11 (7,98)		
Massa gorda (kg)							
	Controle	17,09 (8,47)	+0,005	0,995	16,57 (7,89)	+0,68	0,402
	Exercício	15,41 (10,59)			14,83 (9,92)		
Massa óssea (kg)							
	Controle	5,14 (1,18)	+0,13	0,604	4,86 (1,19)	-0,35	0,159
	Exercício	5,57 (1,33)			4,69 (1,53)		
Tórax (cm)							
	Controle	90,50 (7,45)	+0,10	0,909	90,64 (6,85)	+0,14	0,878

	Exercício	90,83 (9,00)			90,20 (10,23)		
Abdome (cm)							
	Controle	88,27 (9,64)	+0,93	0,440	89,43 (9,23)	+0,25	0,840
	Exercício	87,83 (15,07)			87,00 (13,69)		
Quadril (cm)							
	Controle	93,60 (9,30)	-1,20	0,268	93,43 (9,24)	+1,28	0,242
	Exercício	90,53 (8,94)			91,93 (10,40)		
RCQ							
	Controle	0,91 (0,07)	+0,0006	0,963	0,92 (0,05)	-0,02	0,201
	Exercício	0,92 (0,09)			0,90 (0,08)		

a. Modelo linear misto incluindo interação tempo, grupo e tempo x grupo ajustado pela linha de base.

b. VO₂ LA: 3 meses: Controle n=11; exercício n=14

6 meses: Controle n=9; exercício n=15

c. Hb glicada: 3 meses: Controle n=8; exercício n=7

6 meses: Controle n=10; exercício n=10

Negrito: valores com significância estatística

VO₂: consumo de oxigênio; LA: limiar aneróbio; TAPSE: *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*; QFCA: questionário de frequência de consumo alimentar; Hb: hemoglobina; RCQ: relação cintura-quadril.

10. CONCLUSÃO

Neste grupo de pacientes com cardiopatia chagásica crônica de estágios B2 e C, o programa de exercício individualizado pelo período de seis meses em pacientes com tratamento clínico pleno e otimizado gerou uma melhora das variáveis que refletem a capacidade funcional medida através do TECP de forma significativa. O PRCP mostrou-se seguro, com baixo número de intercorrências durante o treinamento. Os pacientes do grupo de exercício toleraram cargas maiores de esforços ao longo dos três e seis meses de observação. Além disso, apresentaram melhorias hemodinâmica traduzidas ao ecocardiograma.

Resumidamente, o grupo de exercício produziu as seguintes alterações nos pacientes com CCC em relação ao grupo controle sem o exercício:

- Melhora da capacidade funcional mensurada através da medida direta do VO_2 pico nos seis meses;

- Aumento do MET e diminuição da FAI após seis meses, demonstrando uma melhora da capacidade funcional;

- Diminuição da PAS máxima após três meses;

- Melhora do pulso de O_2 e VE máxima após seis meses;

- Aumento da velocidade e inclinações máximas após três e seis meses de avaliação;

- Melhora do VO_2 do limiar anaeróbio após seis meses;

- Diminuição do E/e' e da pressão do átrio esquerdo no ecocardiograma após três meses;

- Aumento do HDL e LDL colesterol após seis meses.

Não houve alteração na função cardíaca ou demais variáveis do ecocardiograma; na força da musculatura respiratória, composição corporal ou demais marcadores laboratoriais nos períodos de três ou seis meses de avaliação.

11. PERSPECTIVAS FUTURAS

Os resultados do presente estudo sugerem que a reabilitação cardiopulmonar com exercícios pode ser considerada como uma estratégia adicional no tratamento do paciente com CCC, principalmente pelo efeito benéfico na capacidade funcional mensurada através do VO_2 pico obtido pelo TECP. Este estudo inicial gera a hipótese de que, através da melhora em seis meses do VO_2 , o paciente terá benefícios posteriores, com melhor qualidade de vida, maior tolerância ao esforço, menor progressão da cardiopatia e menor morbimortalidade. Para avaliação de desfechos clínicos como mortalidade, hospitalização e surgimento de eventos cardíacos, um outro estudo deve ser realizado com inclusão de outros centros de tratamento ao paciente com CCC, com um período de acompanhamento mais prolongado e um maior número de participantes. O acompanhamento de outros desfechos como presença de arritmias, evolução para estágios clínicos mais avançados, presença de eventos embólicos também podem fazer parte de uma avaliação mais ampla dos benefícios do exercício nesta população. Entretanto, assim como os benefícios na capacidade funcional (VO_2 pico) parecem ser semelhantes aos encontrados em demais cardiopatias, podemos pensar em traduzir os mesmos benefícios gerais, servindo este estudo como uma prova de conceito para os efeitos positivos do exercício na cardiopatia chagásica crônica.

Espera-se que em recomendações de diretrizes de tratamento de doença de Chagas, seja valorizado o papel do atendimento multiprofissional e atenção integral ao paciente, fazendo com que a prática de atividades físicas, assim como estabelecido para as demais etiologias de cardiopatias, torne-se uma realidade ao alcance desta população historicamente excluída.

O efeito do exercício na cardiopatia chagásica crônica tem diversos benefícios os quais podem ser estudados em uma nova linha de pesquisa para identificar respostas agudas na CCC. Além disso, podem ser avaliadas as diferentes reações do organismo a diversas intensidades de exercício em pacientes de cada estágio clínico da doença, avaliação microvascular e de marcadores inflamatórios, o que permitirá definir melhor como o exercício atua na CCC e promover um tratamento mais amplo que trará um benefício adicional ao paciente afetado por esta doença tão negligenciada.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACQUATELLA, H. Echocardiography in Chagas heart disease. **Circulation**, v. 115, n. 9, p.1124-31, Mar 2007. ISSN 1524-4539.

Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17339570>>.

ADES, P.A., KETEVIAN, S.J., BALADY, G.J., HOUSTON-MILLER, N., KITZMAN, D.W., MANCINI, D.M. et al. Cardiac rehabilitation exercise and self-care for chronic heart failure. **JACC Heart Fail**, v. 1, n. 6, p. 540-7, Dec 2013. ISSN 2213-1787.

Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24622007>>.

ANDRADE, J. P. ANDRADE, J.P., MARIN-NETO, J.A., PAOLA, A.A., VILAS-BOAS, F., OLIVEIRA, G.M., BACAL, F. et al. I Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas cardiomyopathy. **Arq Bras Cardiol**, v. 97, n. 2 Suppl 3, p. 1-48, 2011. ISSN 1678-4170. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21952638>>.

ARENA, R.; SIETSEMA, K. E. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical evaluation of patients with heart and lung disease. **Circulation**, v. 123, n. 6, p. 668-80, Feb 2011. ISSN 1524-4539.

Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21321183>>.

ATHANASOPOULOS, L.V., DRITSAS, A., DOLL, H.A., COKKINOS, D.V. et al. Explanation of the variance in quality of life and activity capacity of patients with heart failure by laboratory data. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 17, n. 4, p. 375-9, Aug 2010. ISSN 1741-8275.

Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19940776>>.

BALADY, G.J., ARENA, R., SIETSEMA, K., MYERS, J., COKE, L., FLETCHER, G.F. et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 122, n. 2, p. 191-225, Jul 2010. ISSN 1524-4539.

Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20585013>>.

BARROS, V.L.M., ROCHA, O.C.M., RIBEIRO, L.P.A, MACHADO, S.F. Tissue Doppler imaging in the evaluation of the regional diastolic function in Chagas' disease. **Eur J Echocardiogr**, v. 2, n. 2, p. 94-9, Jun 2001. ISSN 1525-2167.

Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11882434>>.

BERN, C. Chagas' Disease. **N Engl J Med**, v. 373, n. 19, p. 1882, 11 2015. ISSN 1533-4406. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26535522>>.

BLACK, L.F.; HYATT, R.E. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. **Am Rev Respir Dis**, v. 99, n. 5, p. 696-702, May 1969. ISSN 0003-0805. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5772056>>.

BORG, G.A.V. Psychophysical basis of perceived exertion. **Med Sei Sports Exerc**. 14: 377-381 p. 1982.

CARVALHO, T., CORTEZ, A.A., FERRAZ, A., NÓBREGA, A.C.L., BRUNETTO, A.F., HERDY, A.H., HOSSRI, C.A.C., et al. Diretriz de Reabilitação Cardiopulmonar e Metabólica: aspectos práticos e responsabilidades. **Arq Bras Cardiol**. 86:74-82 p. 2006.

CHAGAS, C. Nova tripanozomíase humana. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. 1: 159-218 p. 1909.

DIAS, J.C.P., RAMOS, A.N., GONTIJO, E.D., LUQUETTI, A., SHIKANAI-YASUDA, M.A., COURA, J.R., et al. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. **Epidemiol. Serv. Saude** v. 15 nesp. Brasília, jun. 2016. 2015.

CORRÀ, U., PIEPOLI, M.F., ADAMOPOULOS, S., AGOSTONI, P., COATS, A.J., CONRAADS, V., et al. Cardiopulmonary exercise testing in systolic heart failure in 2014: the evolving prognostic role: a position paper from the committee on exercise physiology and training of the heart failure association of the ESC. **Eur J Heart Fail**, v. 16, n. 9, p. 929-41, Sep 2014. ISSN 1879-0844.

Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25175894>>.

CORRÀ, U., PIEPOLI, M.F., CARRÉ, F., HEUSCHMANN, P., HOFFMANN, U., VERSCHUREN, M., et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training: key components of the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. **Eur Heart J**, v.31, n.16, p.1967-74, Aug 2010. ISSN 1522-9645.

Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643803>>.

COSTA, A., PRIORE, S.E., SABARENSE, C.M., FRANCESCHINI, S.C.C. Questionário de frequência de consumo alimentar e recordatório de 24 horas: aspectos metodológicos para avaliação da ingestão de lipídeos. **Rev Nutr**. 19: 631-641 p. 2006.

COURA, J. R.; BORGES-PEREIRA, J. Chagas disease: 100 years after its discovery. A systemic review. **Acta Trop**, v. 115, n. 1-2, p. 5-13, 2010 Jul-Aug 2010. ISSN 1873-6254. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20382097>>.

DAVIES, E. J., MOXHAM T., REES K., SINGH S., COATS A.J., EBRAHIM S., al. Exercise training for systolic heart failure: Cochrane systematic review and meta-analysis. **Eur J Heart Fail**, v. 12, n. 7, p. 706-15, Jul 2010. ISSN 1879-0844. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20494922>>.

DIAS, J.C. Globalization, inequity and Chagas disease. **Cad Saude Publica**, v. 23 Suppl 1, p. S13-22, 2007. ISSN 0102-311X.

Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17308713>>.

FERREIRA, I.E.L.; SILVA, T.P. Transmission elimination of Chagas' disease by *Triatoma infestans* in Brazil: an historical fact. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 39, n. 5, p. 507-9, 2006 Sep-Oct 2006. ISSN 0037-8682.

Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17160334>>.

FIALHO, P. H., TURA, B.R., SOUSA, A.S., OLIVEIRA, C.R., SOARES, C.C., OLIVEIRA, J.R., et al. Effects of an exercise program on the functional capacity of patients

with chronic Chagas' heart disease, evaluated by cardiopulmonary testing. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 45, n. 2, p. 220-4, 2012 Mar-Apr 2012. ISSN 1678-9849. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22534996>>.

FREYSSIN, C. VERKINDT, C., PRIEUR, F., BENAICH, P., MAUNIER, S., BLANC, P. Cardiac rehabilitation in chronic heart failure: effect of an 8-week, high-intensity interval training versus continuous training. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 93, n. 8, p. 1359-64, Aug 2012. ISSN 1532-821X.

Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22446291>>.

GIBBONS, R.J., BALADY, G.J., BRICKER, J.T., CHAITMAN, B.R., FLETCHER, G.F., FROELICHER, V.F. et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). **J Am Coll Cardiol**, v. 40, n. 8, p. 1531-40, Oct 2002. ISSN 0735-1097. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12392846>>.

GIBSON, G.; WHITELAW, W.; SIAFAKAS, N. Tests of Overall Respiratory Function. **Am J Respir Crit Care Med**. 166: 521-526 p. 2002.

GIELEN, S., LAUGHLIN, M.H., O'CONNOR, C., DUNCKER, D.J. Exercise training in patients with heart disease: review of beneficial effects and clinical recommendations. **Prog Cardiovasc Dis**, v. 57, n. 4, p. 347-55, 2015 Jan-Feb 2015. ISSN 1873-1740.

Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25459973>>.

HELLERSTEIN, H. Principles of Exercise Prescription-for Normals and Cardiac Subjects. Exercise Testing and Exercise Training in Coronary Heart Disease. **New York: Academic Press** 1973.

HELLERSTEIN, H.; FRANKLIN, B. Rehabilitation of Coronary Patient. **New York: John Wiley** 1978.

HERDY, A. H., LÓPEZ-JIMÉNEZ, F., TERZIC, C.P., MILANI, M., STEIN, R., CARVALHO, T., et al. Consenso Sul-America no de Prevenção e Reabilitação Cardiovascular. **Arq Bras Cardiol**. 103: suplemento 1 p. 2014.

JACKSON, A. S.; POLLOCK, M. L. Generalized equations for predicting body density of men. **Br J Nutr**, v. 40, n. 3, p. 497-504, Nov 1978. ISSN 0007-1145. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/718832>>.

JACKSON, A. S.; POLLOCK, M. L.; WARD, A. Generalized equations for predicting body density of women. **Med Sci Sports Exerc**, v. 12, n. 3, p. 175-81, 1980. ISSN 0195-9131. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7402053>>.

LANG, R.M. BIERIG, M., DEVEREUX, R.B., FLACHSKAMP, F.A., FOSTER E., PELLIKKA, P.A. et al. Recommendations for chamber quantification. **Eur J Echocardiogr**, v. 7, n. 2, p. 79-108, Mar 2006. ISSN 1525-2167.

Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16458610>>.

LAVIE, C. J.; MILANI, R. V.; MEHRA, M. R. Peak exercise oxygen pulse and prognosis in chronic heart failure. **Am J Cardiol**, v. 93, n. 5, p. 588-93, Mar 2004. ISSN 0002-9149. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14996584>>.

LIMA, M.M., ROCHA, M.O., NUNES, M.C., SOUSA, L., COSTA, H.S., ALENCAR, M.C. et al. A randomized trial of the effects of exercise training in Chagas cardiomyopathy. **Eur J Heart Fail**, v. 12, n. 8, p. 866-73, Aug 2010. ISSN 1879-0844. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20675669>>.

MARTINS-MELO, F.R., ALENCAR, C.H., RAMOS JR., A.N., HEUKELBACH, J. Epidemiology of mortality related to Chagas' disease in Brazil, 1999-2007. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 6, n. 2, p. e1508, 2012. ISSN 1935-2735. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22348163>>.

MEDIANO, M. F., MENDES, F.S.N.S., PINTO, V.L.M., SILVA, G.M.S., SILVA, P.S., CARNEIRO, F.M. et al. Cardiac rehabilitation program in patients with Chagas heart failure: a single-arm pilot study. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 49, n. 3, p. 319-28, 2016 May-Jun 2016. ISSN 1678-9849. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27384829>>.

MENDES, F.S.N.S., SOUSA, A.S., SOUZA F.C., PINTO, V.L., SILVA, P.S., SARAIVA, R.M. et al. Effect of physical exercise training in patients with Chagas heart disease: study protocol for a randomized controlled trial (PEACH study). **Trials**, v. 17, n.1, p.433, 09 2016. ISSN 1745-6215. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27590681>>.

MENEGHELO, R.S., ARAÚJO, C.G.S., STEIN, R., MASTROCOLLA, L.E., ALBUQUERQUE, P.F., SERRA, S.M, et al. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico. **Arq Bras Cardiol**. 95: 1-26 p. 2010.

MONTEIRO, C.; MONDINI, L.; COSTA, R. Mudanças na composição e adequação nutricional da dieta familiar nas áreas metropolitanas do Brasil (1988-1996). **Rev Saúde Pública**. 34: 251-258 p. 2000.

MORISKY, D. E.; GREEN, L. W.; LEVINE, D. M. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medication adherence. **Med. Care**. 24: 67-74 p. 1986.

NAGUEH, S. F., MIDDLETON, K.J., KOPELEN, H.A., ZOGHBI, W.A., QUIÑONES, M.A. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. **J Am Coll Cardiol**, v. 30, n. 6, p. 1527-33, Nov 1997. ISSN 0735-1097. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9362412> >.

NEDER, J. A., ANDREONI, S., LERARIO, M.C., NERY, L.E. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. **Braz J Med Biol Res**, v. 32, n. 6, p. 719-27, Jun 1999. ISSN 0100-879X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10412550>>.

NUNES, M.C., DONES, W., MORILLO, C.A., ENCINA, J.J., RIBEIRO, A.L. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. **J Am Coll Cardiol**, v. 62, n. 9, p. 767-76, Aug 2013. ISSN 1558-3597.

Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23770163>>.

O'CONNOR, C.M., WHELLAN, D.J., LEE, K.L., KETEVIAN, S.J., COOPER, L.S., ELLIS, S.J., et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. **JAMA**, v. 301, n. 14, p. 1439-50, Apr 2009. ISSN 1538-3598.

Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19351941>>.

PARDINI, R., MATSUDO, S., ARAÚJO, T., MATSUDO, V., ANDRADE, E., BRAGGION, G. et al. Validação do questionário internacional de atividade física (IPAQ-6): estudo piloto em adultos jovens brasileiros. **Rev Bras Cien Mov**. 9: 45-51 p. 2001.

PIEPOLI, M.F., CONRAADS, V., CORRÀ, U., DICKSTEIN, K., FRANCIS, D.P., JAARSMA, T. et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. **Eur J Heart Fail**, v. 13, n. 4, p. 347-57, Apr 2011. ISSN 1879-0844.

Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21436360>>.

PIEPOLI, M. F., CORRÀ, U., BENZER, W., BJARNASON-WEHRENS, B., DENDALE, P., GAITA, D. et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 17, n. 1, p. 1-17, Feb 2010. ISSN 1741-8275.

Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19952757>>.

PONIKOWSKI, P., VOORS, A.A., ANKER, S.D., BUENO, H., CLELAND, J.G.F., COATS, A.J.S. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. **Eur J Heart Fail**, May 2016. ISSN 1879-0844.

Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27207191>>.

PÉREZ-MOLINA, J.A.; MOLINA, I. Chagas disease. **Lancet**, v. 391, n. 10115, p. 82-94, 01 2018. ISSN 1474-547X.

Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28673423>>.

RASSI, A.; MARIN-NETO, J. A. Chagas disease. **Lancet**, v. 375, n. 9723, p. 1388-402, Apr 2010. ISSN 1474-547X.

Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20399979>>.

RIBEIRO, A.C., SÁVIO, K.E.O., RODRIGUES, M.L.C.F, COSTA, T.H.M, SCHMITZ, B.A.S. Validação de um questionário de frequência de consumo alimentar para população adulta. **Rev Nutr**. 19 2006.

RIBEIRO, A.L., NUNES, M.P., TEIXEIRA, M.M., ROCHA, M.O. Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. **Nat Rev Cardiol**, v. 9, n. 10, p. 576-89, Oct 2012. ISSN 1759-5010.

Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22847166>>.

SAVIOLI, L., DAUMERIE, D. First WHO report on neglected tropical diseases: working to overcome the 389 global impact of neglected tropical diseases. **WHO**. 2010.

ROCHA, A., RAMOS JR., A.N., OSTERMAYER, A.L., HASSLOCHER-MORENO, A.M., PRATA, A., SILVA, A.M. SAÚDE, M. D. S. S. D. V. E. [Brazilian Consensus on Chagas Disease]. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 38 Suppl 3, p. 7-29, 2005. ISSN 0037-8682.

Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16416933>>.

SWANK, A.M., HORTON, J., FLEG, J.L., FONAROW, G.C., KETEYIAN, S., GOLDBERG, L., et al. Modest increase in peak VO₂ is related to better clinical outcomes in chronic heart failure patients: results from heart failure and a controlled trial to investigate outcomes of exercise training. **Circ Heart Fail**, v. 5, n. 5, p. 579-85, Sep 2012. ISSN 1941-3297. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22773109>>.

WHELTON, S.P., CHIN, A., XIN, X., HE, J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. **Ann Intern Med**, v. 136, n. 7, p. 493-503, Apr 2002. ISSN 1539-3704.

Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11926784>>.

WHO. Chagas disease (American trypanosomiasis). 01 Feb 2018 <[http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis))>.

YUSUF, S., HAWKEN, S., OUNPUU, S., BAUTISTA, L., FRANZOSI, M.G., COMMERFORD, P., et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. **Lancet**, v. 366, n. 9497, p. 1640-9, Nov 2005. ISSN 1474-547X.

Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16271645>>.

13. APÊNDICES

APÊNDICE 1 - Classificação do Nível de Atividade Física - IPAQ

1. MUITO ATIVO: aquele que realizou atividade física:

a) VIGOROSA: $\times 5$ dias/sem e $\times 30$ minutos por sessão ou

b) VIGOROSA: $\times 3$ dias/sem e $\times 20$ minutos por sessão +

MODERADA ou CAMINHADA: $\times 5$ dias/sem e $\times 30$ minutos por sessão.

2. ATIVO: aquele que realizou atividade física:

a) VIGOROSA: $\times 3$ dias/sem e $\times 20$ minutos por sessão; ou

b) MODERADA ou CAMINHADA: $\times 5$ dias/sem e $\times 30$ minutos por sessão; ou

c) Qualquer atividade somada: $\times 5$ dias/sem e $\times 150$ minutos/sem (caminhada + moderada + vigorosa).

3. IRREGULARMENTE ATIVO: aquele que realiza atividade física, porém, de forma insuficiente para ser classificado como ativo pois não cumpre as recomendações quanto à frequência ou duração. Para realizar essa classificação soma-se a frequência e a duração dos diferentes tipos de atividades (caminhada + moderada + vigorosa).

4. SEDENTÁRIO: aquele que não realizou nenhuma atividade física por pelo menos 10 minutos contínuos durante a semana.

APÊNDICE 2 ó TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



MINISTÉRIO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ ó FIOCRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA - INI



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

IMPACTO DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIOS FÍSICOS EM REABILITAÇÃO CARDIOPULMONAR EM PACIENTES COM CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Pesquisadora Responsável: Dra. Fernanda de Souza Nogueira Sardinha Mendes
Co-responsáveis: Dra. Andréa Silvestre de Sousa e Dr. Mauro Felipe Felix Mediano

Prezado paciente,

Você está sendo convidado a participar de um estudo que procura avaliar os efeitos do exercício físico no seu coração. Este estudo tem como objetivo evidenciar os benefícios da prática de atividade física na sua cardiopatia, visando resultados que poderão ser úteis na melhora da sua qualidade de vida, ajudando assim seu tratamento.

Você será uma das diversas pessoas que irá participar deste estudo, o qual será realizado no Instituto Nacional de Infectologia da Fundação Oswaldo Cruz, podendo ser sorteado para um dos seguintes grupos: um deles fará exercícios três vezes por semana, durante uma hora, pelo período de seis meses além de receber orientação sobre alimentação e do uso de medicamentos; o outro grupo receberá orientações sobre alimentação e uso de medicamentos.

Como parte deste estudo você será submetido a consultas e exames simples antes, no meio e no final do estudo do qual você participará. Serão realizadas: avaliação nutricional, do uso de medicamentos, exames de sangue, ecocardiograma, teste de esforço cardiopulmonar, avaliação de microcirculação e questionários para avaliação da qualidade de vida. Com exceção ao exame de sangue, todos os exames a serem realizados não são invasivos. A coleta de sangue será realizada no setor de coletas do INI e poderá causar um pequeno desconforto, semelhante a uma picada de inseto, com eventual, transitória e pequena ardência no local da coleta. Será retirada uma amostra de 10 ml de sangue, o que equivale a uma colher de sopa. Você deverá estar ciente que, ao participar desse projeto, autoriza o armazenamento da amostra de sangue coletado por um período mínimo de cinco anos. Esta amostra não será utilizada para outra finalidade ou outra pesquisa sem aviso prévio. O teste de exercício cardiopulmonar é um exame que avaliará sua capacidade de realizar esforços e o que ocorre com seu coração, pulmão e organismo como um todo. Será realizado em esteira ergométrica em ambiente controlado, com possibilidade do aparecimento de sintomas, como cansaço, falta de ar, dor no peito, tonteadas, sendo mínimas as chances de ocorrerem complicações de difícil controle clínico. Segundo outros estudos, o risco de complicações são baixos: infarto agudo do miocárdio com 0,05% de morbidade e 0,02% de mortalidade (Terceira Diretriz de Ergometria da Sociedade Brasileira de Cardiologia). Se for o caso, você será prontamente atendido pela equipe médica capacitada para resolução de tais intercorrências.

Uma equipe com vários profissionais, entre médicos, nutricionistas, educadores físicos trabalharão com você os cuidados em relação à sua saúde. Se você estiver no grupo de exercícios, durante a realização deles você será obrigatoriamente avaliado por um médico e, em caso de complicações do coração (arritmias, quedas de pressão arterial,

cansaço, dor no peito, alterações no exame médico) ou em caso de dores musculares, você receberá orientações e tratamento, podendo ser interrompida a sua participação no projeto se o médico considerar mais seguro para sua saúde. A presença de um médico capacitado e equipado para resolver urgências cardiológicas é obrigatória durante a prática de exercícios. Mesmo que você seja desligado da pesquisa, os médicos do INI continuarão acompanhando você até a resolução ou melhora do quadro que levou à suspensão das atividades físicas.

Você será sempre orientado pelos investigadores do estudo durante todo o período de acompanhamento e nada lhe será cobrado. Os resultados dos exames realizados serão encaminhados ao seu médico para que sejam informados posteriormente a você. Todas as informações são confidenciais, sendo usadas apenas para esta pesquisa e seu nome não será divulgado. Não haverá recompensa financeira pela participação no estudo, e para auxiliar seu custeio com o transporte à Fiocruz, você será encaminhado ao serviço social para requisição do vale-social ou se necessário será realizada uma ajuda financeira para o seu deslocamento.

Sua participação neste estudo é voluntária e você pode se recusar a participar bem como desistir do mesmo a qualquer momento, antes ou durante o período do estudo sem qualquer prejuízo ao seu tratamento.

Qualquer dúvida durante a realização do Projeto pode ser respondida pela pesquisadora responsável, Dra. Fernanda de Souza Nogueira Sardinha Mendes no telefone 3865-9648 ou no celular: 99639-2461.

Certificado de Consentimento:

Após ter pessoalmente lido ou ter ouvido atentamente a leitura deste termo e da informação contida em todas as páginas deste documento, tive a oportunidade de fazer perguntas relacionadas à minha participação neste estudo que foram respondidas de forma satisfatória e compreensível. Confirmando meu consentimento voluntário para participar nesta pesquisa e entendo que tenho o direito de me retirar do estudo a qualquer momento sem que esta decisão afete de alguma maneira o meu cuidado médico.

NOME DO PARTICIPANTE:

ASSINATURA DO PARTICIPANTE:

DATA: ____/____/____

Polegar Direito do Participante



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. Confirmando que o participante deu seu consentimento para participar nesta pesquisa de maneira voluntária.

NOME DA TESTEMUNHA: _____ :

ASSINATURA DA TESTEMUNHA:

DATA: ____/____/____

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

NOME DO INVESTIGADOR:

ASSINATURA DO INVESTIGADOR:

DATA: ____/____/____

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

APÊNDICE 3 ó Escala de Percepção subjetiva de esforço (Borg) modificada**ESCALA DE PERCEPÇÃO DE CANSAÇO (BORG)****0- SEM CANSAÇO****1 A 2- CANSAÇO MUITO FRACO****3- CANSAÇO MODERADO****4- CANSAÇO MODERADO A FORTE****5- CANSAÇO FORTE****6 A 8- CANSAÇO MUITO FORTE****9- CANSAÇO QUASE MÁXIMO****10- CANSAÇO MÁXIMO**

APÊNDICE 6 ó Análises interinas I, II e III

PEACH: análise interina 1.

16 de dezembro de 2015

Serão programadas três análises interinas. A primeira será realizada quando 10 participantes completarem três meses de acompanhamento, a segunda será realizada quando 20 participantes completarem três meses e a terceira será realizada quando 30 participantes completarem três meses. Todas as análises interinas serão realizadas por um avaliador externo ao estudo que recomendará sua interrupção no caso de resultados positivos ou negativos em relação aos esperados pelo estudo. A pesquisa será imediatamente suspensa pelo pesquisador responsável ao perceber algum risco ou dano à saúde dos sujeitos participantes, conseqüente à mesma, não previsto no termo de consentimento.

Médias do VO2 pico no tempo inicial de todos os incluídos, por grupo de intervenção.

```
> library(epicalc)
> tableStack(vo2_pico, by=g, dataFrame=b[which(b$wave==1),], decimal=2)

           A           B           Test stat.           P value
Total      5           8

vo2_pico          t-test (11 df) = 1.539 0.152
mean(SD) 13.26 (5.82) 18.39 (5.85)

Teste não paramétrico correlato.
> wilcox.test(vo2_pico ~ g, b, b$wave==1)

Wilcoxon rank sum test
```

```
data: vo2_pico by g
W = 10, p-value = 0.3
alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0
```

Médias do VO2 pico no tempo reavaliação de 3 meses de todos os incluídos, por grupo de intervenção.

```
> library(epicalc)
> tableStack(vo2_pico, by=g, dataFrame=b[which(b$wave==2),], decimal=2)
```

	A	B	Test stat.	P value
Total	5	5		

```
vo2_pico          t-test (8 df) = 0.82 0.4362
  mean(SD) 16.77 (11.81) 21.9 (7.51)
```

Teste não paramétrico correlato.

```
> wilcox.test(vo2_pico ~ g, b, b$wave==2)
```

Wilcoxon rank sum test

```
data: vo2_pico by g
W = 8, p-value = 0.4
alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0
```

Realizando um modelo marginal com interação entre o tempo e o grupo de intervenção. Alguns diferentes modelos marginais com diferentes estruturas de correlção foram testados e essa aparentemente é o que melhor se ajusta.

```
> library(geepack)
> fit2b <- geeglm(vo2_pico ~ redcap_event_name * g, data=b, id=id_estudo, corstr
> summary(fit2b)
```

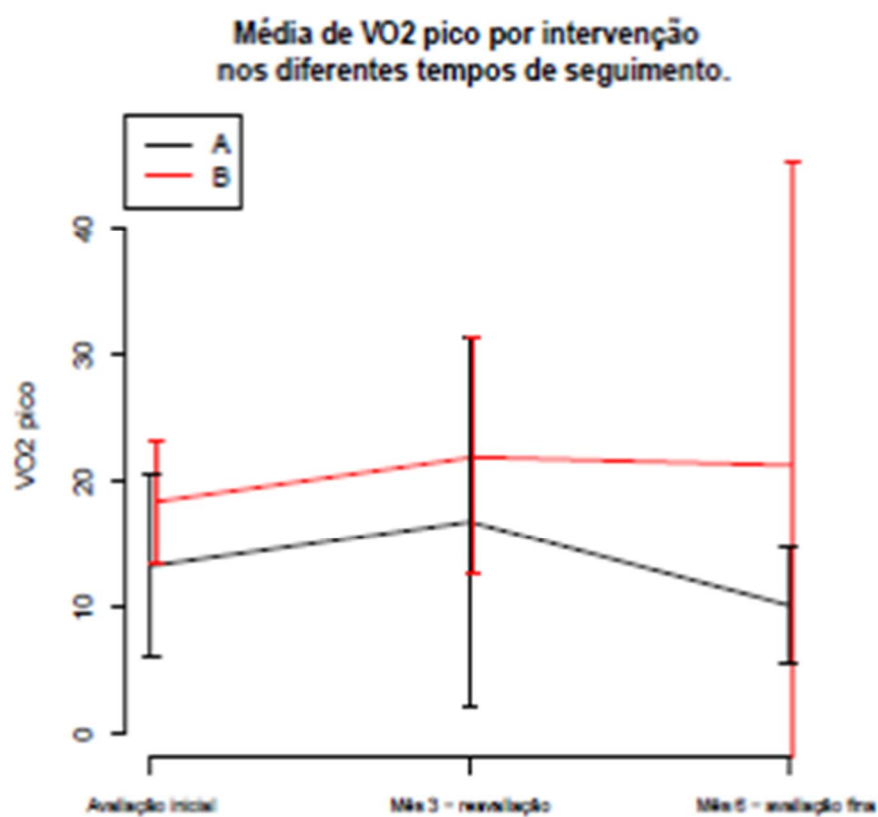


Figura 1: Médias não ajustadas e IC95 nos tempo de seguimento.

Call:

```
geoglm(formula = vo2_pico ~ redcap_event_name * g, data = b,
       id = id_estudo, waves = b$wave, corstr = "exchangeable")
```

Coefficients:

	Estimate	Std.err	Wald	Pr(> W)	
(Intercept)	13.26	2.33	32.41	1.2e-08	***
redcap_event_nameMês 3 - reavaliação	3.51	2.40	2.14	0.144	
redcap_event_nameMês 6 - avaliação final	-6.27	3.01	4.33	0.037	*
gB	5.13	3.03	2.86	0.091	.
redcap_event_nameMês 3 - reavaliação:gB	-1.06	2.93	0.13	0.718	
redcap_event_nameMês 6 - avaliação final:gB	5.33	3.56	2.24	0.135	

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Estimated Scale Parameters:

	Estimate	Std.err
(Intercept)	44.2	18.2

Correlation: Structure = exchangeable Link = identity

Estimated Correlation Parameters:

	Estimate	Std.err
alpha	0.682	0.133

Number of clusters: 13 Maximum cluster size: 3

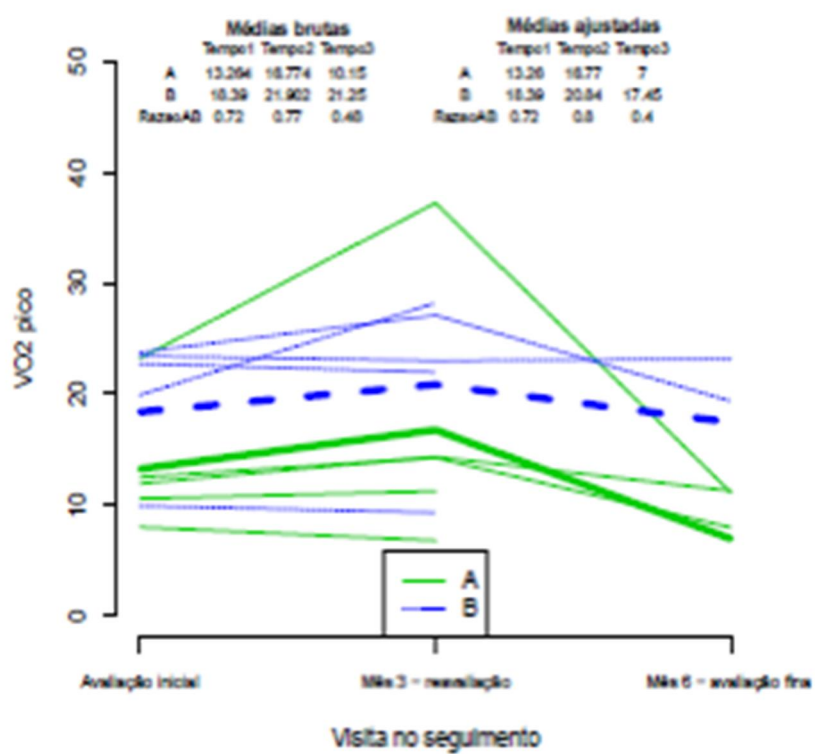


Figura 2: Trajetórias individuais e marginais de cada grupo de intervenção

PEACH: análise interina 2.

9 de maio de 2016

Foram programadas três análises interinas. A primeira será realizada quando 10 participantes completarem três meses de acompanhamento, a segunda será realizada quando 20 participantes completarem três meses e a terceira será realizada quando 30 participantes completarem três meses. Todas as análises interinas serão realizadas por um avaliador externo ao estudo que recomendará sua interrupção no caso de resultados positivos ou negativos em relação aos esperados pelo estudo. A pesquisa será imediatamente suspensa pelo pesquisador responsável ao perceber algum risco ou dano à saúde dos sujeitos participantes, conseqüente à mesma, não previsto no termo de consentimento.

1 Análise de médias brutas nos diferentes tempos.

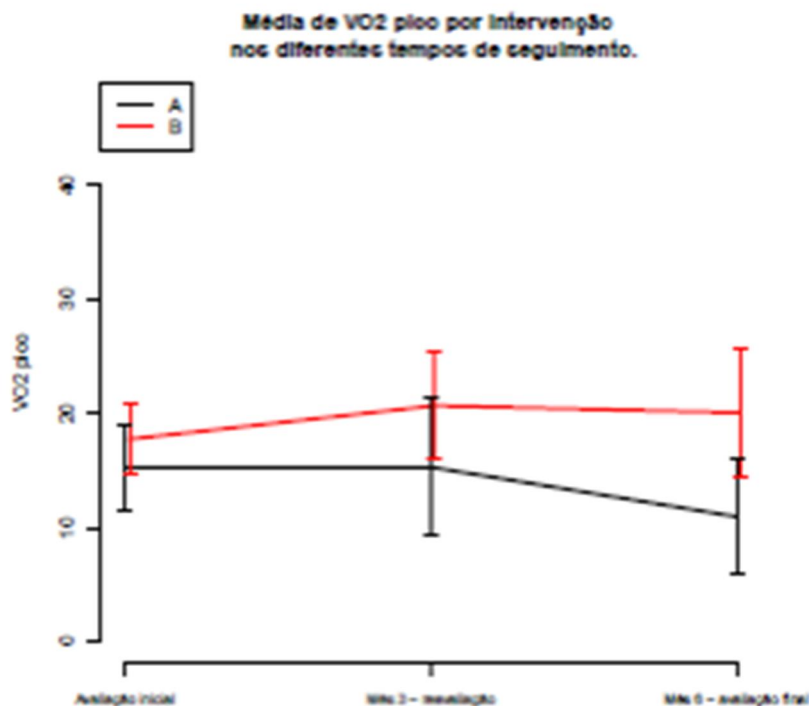
Médias do VO2 pico no tempo inicial de todos os incluídos, por grupo de intervenção.

```
> library(epicalc)
> tableStack(vo2_pico, by=g, dataFrame=b[which(b$wave==1),], decimal=2)
```

	A	B	Test stat.	P value
Total	14	13		

```
vo2_pico                                t-test (25 df) = 1.085 0.2881
mean(SD) 15.33 (6.53) 17.78 (5.05)
```

Teste não paramétrico correlato.



[!]

Figura 1: Médias não ajustadas e IC95 nos tempo de seguimento.

```
> wilcox.test(vo2_pico ~ g, b, b$wave==1)
```

```
Wilcoxon rank sum test
```

```
data: vo2_pico by g
```

```
W = 60, p-value = 0.09
```

```
alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0
```

Médias do VO2 pico no tempo reavaliação de 3 meses de todos os incluídos, por grupo de intervenção.

```
> library(epicalc)
```

```
> tableStack(vo2_pico, by=g, dataFrame=b[which(b$wave==2),], decimal=2)
```

	A	B	Test stat.	P value
Total	10	10		

vo2_pico t-test (18 df) = 1.607 0.1254
 mean(SD) 15.34 (8.32) 20.71 (6.53)

Teste não paramétrico correlato.

```
> wilcox.test(vo2_pico ~ g,b,b$wave==2)
```

Wilcoxon rank sum test

data: vo2_pico by g
 W = 20, p-value = 0.06
 alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

Médias do VO2 pico no tempo reavaliação de 6 meses de todos os incluídos, por grupo de intervenção.

```
> library(epicalc)
> tableStack(vo2_pico,by=g,dataFrame=b[which(b$wave==3),],decimal=2)
```

	A	B	Test stat.	P value
Total	5	7		

vo2_pico t-test (10 df) = 2.845 0.0174
 mean(SD) 11.01 (4.14) 20.09 (6.17)

Teste não paramétrico correlato.

```
> wilcox.test(vo2_pico ~ g,b,b$wave==3)
```

Wilcoxon rank sum test

data: vo2_pico by g
 W = 4, p-value = 0.03
 alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

2 Análise de medidas ajustadas por modelos marginais.

2.1 Modelo com interação o tempo.

```
> library(geepack)
> summary(fit2b)
```

Call:

```
geeglm(formula = vo2_pico ~ redcap_event_name * g, data = b,
        id = id_estudo, waves = b$wave, corstr = "exchangeable")
```

Coefficients:

	Estimate	Std.err	Wald	Pr(> W)	
(Intercept)	15.329	1.683	82.97	<2e-16	***
redcap_event_nameMês 3 - reavaliação	0.779	1.635	0.23	0.634	
redcap_event_nameMês 6 - avaliação final	-5.029	2.100	5.74	0.017	*
gB	2.453	2.154	1.30	0.255	
redcap_event_nameMês 3 - reavaliação:gB	2.032	2.221	0.84	0.360	
redcap_event_nameMês 6 - avaliação final:gB	6.682	3.049	4.80	0.028	*

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Estimated Scale Parameters:

	Estimate	Std.err
(Intercept)	36.9	10.5

Correlation: Structure = exchangeable Link = identity

Estimated Correlation Parameters:

	Estimate	Std.err
--	----------	---------

```
alpha    0.584    0.172
```

```
Number of clusters: 27    Maximum cluster size: 3
```

2.2 Modelo sem interação com o tempo.

```
> library(geepack)
```

```
> summary(fit4)
```

Call:

```
geeglm(formula = vo2_pico ~ redcap_event_name + g, data = b,
       id = id_estudo, waves = b$wave, corstr = "unstructured")
```

Coefficients:

	Estimate	Std.err	Wald	Pr(> W)	
(Intercept)	14.26	1.58	81.86	<2e-16	***
redcap_event_nameMês 3 - reavaliação	1.84	1.10	2.82	0.093	.
redcap_event_nameMês 6 - avaliação final	-1.92	1.64	1.38	0.240	
gB	4.68	1.93	5.87	0.015	*

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Estimated Scale Parameters:

	Estimate	Std.err
(Intercept)	38.6	11

Correlation: Structure = unstructured Link = identity

Estimated Correlation Parameters:

	Estimate	Std.err
alpha.1:2	0.692	0.147
alpha.1:3	0.249	0.306
alpha.2:3	0.571	0.324

Number of clusters: 27 Maximum cluster size: 3

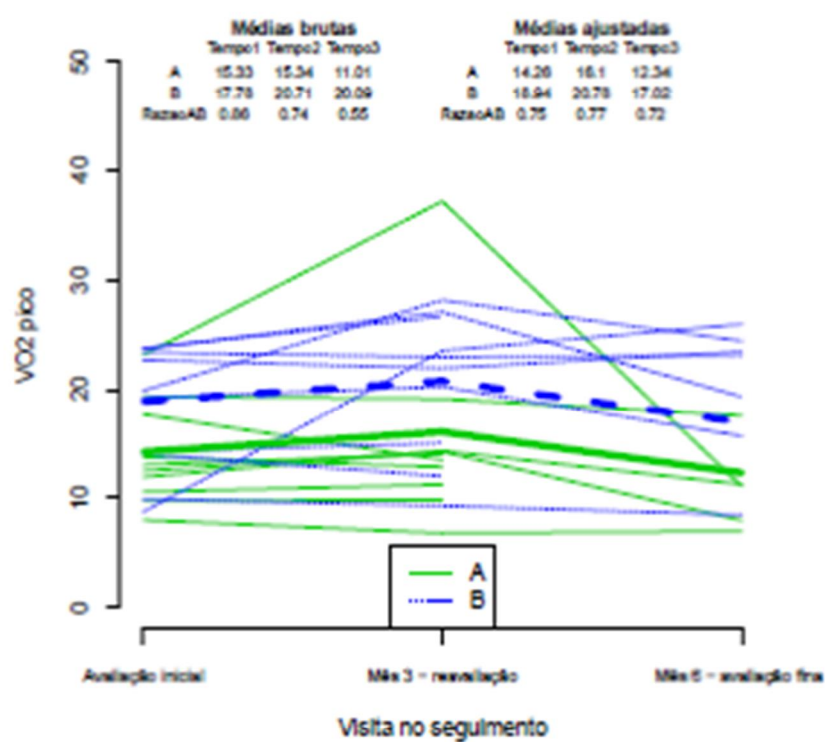


Figura 2: Trajetórias individuais e marginais de cada grupo de intervenção do modelo sem interação com o tempo.

PEACH: análise interina 3.

27 de setembro de 2016

Serão programadas três análises interinas. A primeira será realizada quando 10 participantes completarem três meses de acompanhamento, a segunda será realizada quando 20 participantes completarem três meses e a terceira será realizada quando 30 participantes completarem três meses. Todas as análises interinas serão realizadas por um avaliador externo ao estudo que recomendará sua interrupção no caso de resultados positivos ou negativos em relação aos esperados pelo estudo. A pesquisa será imediatamente suspensa pelo pesquisador responsável ao perceber algum risco ou dano à saúde dos sujeitos participantes, conseqüente à mesma, não previsto no termo de consentimento.

Médias do VO2 pico no tempo inicial de todos os incluídos, por grupo de intervenção.

```
> library(epicalc)
> tableStack(vo2_pico, by=g, dataFrame=b[which(b$wave==1),], decimal=2)
```

	A	B	Test stat.	P value
Total	15	15		
vo2_pico			t-test (28 df) = 0.779	0.4427
mean(SD)	15.4 (6.3)	17.04 (5.18)		

Teste não paramétrico correlato.

```
> wilcox.test(vo2_pico ~ g, b, b$wave==1)
```

Wilcoxon rank sum test

```
data: vo2_pico by g
W = 80, p-value = 0.2
alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0
```

Médias do VO2 pico no tempo reavaliação de 3 meses de todos os incluídos, por grupo de intervenção.

```
> library(epicalc)
> tableStack(vo2_pico,by=g,dataFrame=b[which(b$wave==2),],decimal=2)
```

	A	B	Test stat.	P value
Total	15	14		

```
vo2_pico          t-test (27 df) = 1.51 0.1426
mean(SD) 16.01 (8.32) 20.08 (5.89)
```

Teste não paramétrico correlato.

```
> wilcox.test(vo2_pico ~ g,b,b$wave==2)
```

Wilcoxon rank sum test

```
data: vo2_pico by g
W = 60, p-value = 0.05
alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0
```

Médias do VO2 pico no tempo reavaliação de 6 meses de todos os incluídos, por grupo de intervenção.

```
> library(epicalc)
> tableStack(vo2_pico,by=g,dataFrame=b[which(b$wave==3),],decimal=2)
```

	A	B	Test stat.	P value
Total	10	12		

vo2_pico t-test (20 df) = 3.521 0.0021
mean(SD) 12.39 (4.47) 20.27 (5.77)

Teste não paramétrico correlato.

```
> wilcox.test(vo2_pico ~ g,b,b$wave==3)
```

Wilcoxon rank sum test

data: vo2_pico by g
W = 20, p-value = 0.004
alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

```
> library(geepack)
> summary(fit3)
```

Call:
geeglm(formula = vo2_pico ~ redcap_event_name + g, data = b,
id = id_estudo, waves = b\$wave, corstr = "ar1")

Coefficients:

	Estimate	Std.err	Wald	Pr(> W)
(Intercept)	14.033	1.487	89.05	<2e-16 ***
redcap_event_nameMês 3 - reavaliação	1.744	0.783	4.97	0.026 *
redcap_event_nameMês 6 - avaliação final	-0.458	1.195	0.15	0.702
gB	4.378	1.770	6.12	0.013 *

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

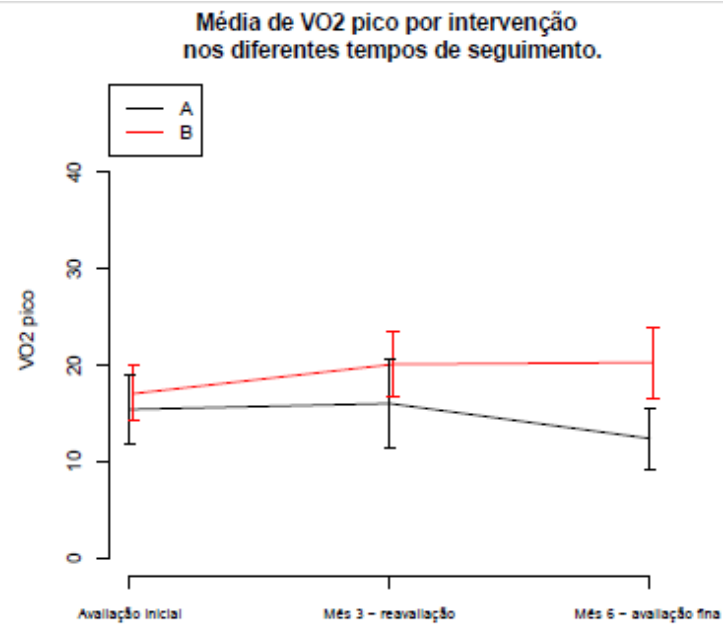


Figura 1: Medias não ajustadas e IC95 nos tempo de seguimento.

Estimated Scale Parameters:

	Estimate	Std.err
(Intercept)	37.4	10.2

Correlation: Structure = ar1 Link = identity

Estimated Correlation Parameters:

	Estimate	Std.err
alpha	0.714	0.123

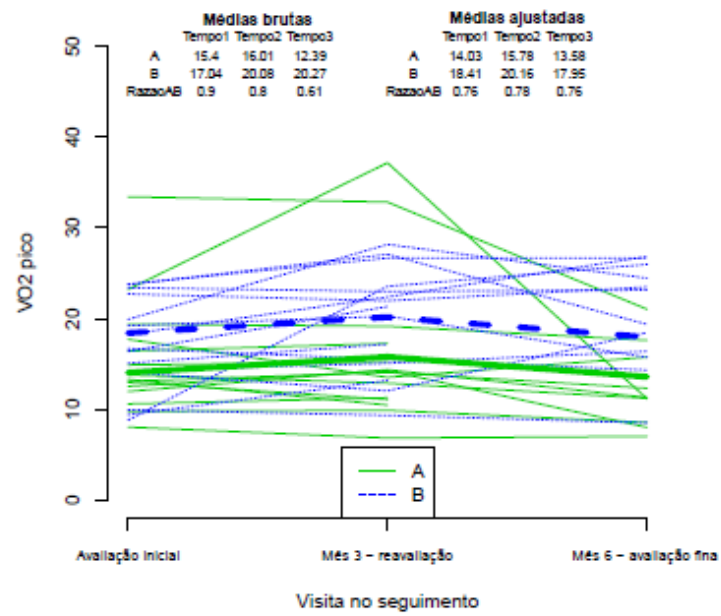


Figura 2: Trajetórias individuais e marginais de cada grupo de intervenção

Number of clusters: 30 Maximum cluster size: 3

