



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO PROFISSIONAL EM PESQUISA CLÍNICA

ALINE XAVIER FROTA

**ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS AGUDAS E SUBAGUDAS EM
INDIVÍDUOS COM CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA SUBMETIDOS
A DIFERENTES PROTOCOLOS DE TREINAMENTO MUSCULAR
INSPIRATÓRIO – ENSAIO CLÍNICO**

RIO DE JANEIRO

2020

ALINE XAVIER FROTA

**ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS AGUDAS E SUBAGUDAS EM
INDIVÍDUOS COM CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA SUBMETIDOS
A DIFERENTES PROTOCOLOS DE TREINAMENTO MUSCULAR
INSPIRATÓRIO – ENSAIO CLÍNICO**

Dissertação apresentada ao Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação do curso de Mestrado Profissional em Doenças Infecciosas, para a obtenção do título de mestre.

Orientador: Prof. Dr. Mauro Felipe Felix Mediano

Coorientador: Prof. Dr. Luiz Fernando Rodrigues Junior

RIO DE JANEIRO

2020

ALINE XAVIER FROTA

**ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS AGUDAS E SUBAGUDAS EM
INDIVÍDUOS COM CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA SUBMETIDOS
A DIFERENTES PROTOCOLOS DE TREINAMENTO MUSCULAR
INSPIRATÓRIO – ENSAIO CLÍNICO**

Dissertação apresentada ao Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, como parte das exigências do Programa de Pós Graduação do curso de Mestrado Profissional em Doenças Infecciosas, para a obtenção do título de mestre.

Orientadores: Prof. Dr. Mauro Felipe Felix Mediano
Prof. Dr. Luiz Fernando Rodrigues Junior

Aprovada em / /

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Mauro Felipe Felix Mediano
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - FIOCRUZ

Prof^ª. Dra. Mariana Barcellos de Avila
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - HUPE

Prof^ª. Dra. Andrea Silvestre de Souza
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - FIOCRUZ

Prof. Dr. Luis Felipe da Fonseca Reis
Coordenação de pós-graduação UNISUAM

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho primeiramente a Deus, que em sua infinita bondade me capacitou permitindo que eu chegasse até aqui para realizar mais um sonho. A minha família, por sempre acreditar e torcer por mim e aos meus orientadores por toda paciência e auxílio durante esses dois anos de estudo. A vocês eu dedico essa conquista.

AGRADECIMENTOS

A Deus por sua infinita misericórdia e cuidado comigo, por ouvir minhas orações e me proporcionar viver mais essa realização.

A minha família por acreditar e me apoiar em tudo que fiz e faço em especial a minha mãe dona Zete, por ser tudo de tão bom que sempre foi pra mim e ao meu companheiro Douglas, pelos afagos e palavras de ânimo nos dias em que pensei em desistir. A vocês eu dedico esse trabalho.

Ao meu orientador Prof. Dr. Mauro Mediano e ao meu coorientador Prof. Dr. Luiz Fernando Rodrigues por toda atenção, impulso, orientação e ajuda nesses dois anos de trabalho árduo, certamente ter vocês comigo fez toda diferença nesse processo.

A todos da equipe LAPCLIN-CHAGAS que de forma direta ou indireta fizeram parte desse processo de aprendizado e formação. A todos meu muito obrigada!

O sucesso é a soma de pequenos esforços repetidos dia após dia.

Robert Collier

RESUMO

Pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) podem apresentar limitações funcionais associadas a uma diminuição da força muscular inspiratória. O treinamento muscular inspiratório (TMI) é uma estratégia não farmacológica importante indicada para quem apresenta fraqueza dos músculos respiratórios. No entanto não há relatos na literatura sobre os benefícios do TMI na CCC. Métodos: Trata-se de um ensaio clínico randomizado cross-over em pacientes adultos com CCC de ambos os sexos. Os indivíduos foram submetidos a manovacuometria para definir a pressão inspiratória máxima (Pimax). Posteriormente, foi realizado de forma aleatória dois protocolos de TMI usando um dispositivo linear de carga leve POWERBreath classic®: Um direcionado a força muscular (TMIF: 3 séries de 10 repetições) com carga de 60% da Pimax e outro direcionado ao endurance (TMIE: 3 séries de 20 repetições) com carga de 30% das Pimax, com um período dois minutos de recuperação entre as séries. Os protocolos foram realizados no mesmo dia com período de washout de duas horas. A frequência cardíaca (FC) foi monitorada continuamente através de monitor de FC da marca Polar® e a pressão arterial (PA) foi aferida através do esfigmomanômetro digital Omron®. Todas as medidas foram realizadas no início, durante o exercício e 60 minutos após o término do exercício. A percepção de esforço foi avaliada usando a escala de Borg modificada. Resultados: Não foram observadas diferenças significativas entre as variáveis durante os protocolos. A percepção de esforço foi a variável que mais se alterou durante os protocolos de TMI, sendo maior no TMIE do que no TMIF ($\beta=+1.6$, $p=0.001$; $\beta=+1.1$, $p=0.020$; $\beta= +0.9$, $p=0.078$ para 1ª, 2ª e 3ª séries, respectivamente). Conclusão: Este estudo indica que o TMI em pacientes com CCC não apresenta repercussões hemodinâmicas significativas e pode ser considerada uma estratégia terapêutica segura para esses pacientes. No entanto uma maior percepção de esforço foi observada durante o protocolo de endurance, provavelmente devido ao maior tempo de exercício.

Palavras chaves: Treinamento muscular inspiratório, doença de Chagas, insuficiência cardíaca, endurance, força.

ABSTRACT

Patients with chronic Chagas cardiomyopathy (CCC) may present functional limitations that are associated to a decrease in inspiratory muscle strength. Inspiratory muscle training (IMT) is an important non-pharmacological strategy indicated for those who present weakness of the respiratory muscles. However, no reports on the benefits of IMT in CCC are available in the literature. Methods: We conducted a randomized cross-over clinical trial with adult CCC patients of both sexes. Subjects underwent manovacuometry to define the maximum inspiratory pressure (IPmax). Afterwards, they randomly performed two IMT protocols using a POWERBreath classic® light load linear device: one targeting muscle strength (SIMT; 3 sets of 10 repetitions) with a load of 60% IPmax, and the other targeting endurance (EIMT; 3 sets of 20 repetitions) with a load of 30% IPmax, with a recovery period of 2 minutes between the sets. The protocols were performed on the same day with a washout period of 2 hours. The heart rate was continuously monitored using a Polar® HR monitor and blood pressure was measured using an Omron digital sphygmomanometer. All measurements were performed at baseline, during the exercise, and at 60 minutes after exercise. The perception of effort was assessed using the modified Borg scale. Results: No significant differences were observed in hemodynamic variables between the endurance and strength IMT protocols. The perception of effort changed during the IMT protocols, with higher Borg scores for the EIMT than SIMT protocol ($\beta=+1.6$, $p=0.001$; $\beta=+1.1$, $p=0.020$; $\beta=+0.9$, $p=0.078$ for the 1st, 2nd and 3rd sets, respectively). Conclusions: This study indicates that IMT in patients with CCC shows no significant hemodynamic repercussions and may be considered a safe therapeutic strategy. However, a greater perception of effort was observed during the endurance protocol, probably due to the longer duration of the exercises.

Key words: inspiratory muscle training, Chagas disease, heart failure, endurance, strength.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

T. Cruzei	Trypanosoma Cruzei
OMS	Organização Mundial da Saúde
BAV	Bloqueio átrio ventricular
CCC	Cardiopatia Chagásica Crônica
IC	Insuficiência cardíaca
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
NYHA	New York Heart Association
ECG	Eletrocardiograma
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
ECG	Eletrocardiograma
iECA	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
BRA	Bloqueadores dos receptores de angiotensina
FC	Frequência cardíaca
PA	Pressão arterial
DC	Débito cardíaco
DP	Duplo produto
TMI	Treinamento Muscular Inspiratório
Pimax	Pressão inspiratória máxima
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
TC6	Teste de caminhada de seis minutos
VO2	Consumo de oxigênio
VEF1	Volume expirado forçado no primeiro segundo
CVF	Capacidade vital forçada
INI	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
IMC	Índice de Massa Corporal
TMIE	Treinamento muscular inspiratório de endurance
TMIF	Treinamento muscular inspiratório de força

SUMÁRIO

1 Introdução	11
1.1 Formas de transmissão	12
1.2 Fases e formas	12
1.3 Cardiopatia Chagásica Crônica	14
1.3.1 Insuficiência Cardíaca e classificação da CCC	15
1.3.2 Tratamento da CCC	16
1.3.3 Exercícios físicos como tratamento não farmacológico da CCC	17
1.3.3.1 Respostas fisiológicas ao exercício físico	17
1.3.3.2 Exercício físico na CCC	19
1.4 Treinamento Muscular Inspiratório	21
1.4.1 Tipos de protocolos de TMI	23
2 Justificativa do estudo	25
3 Objetivos	26
3.1 Objetivo primário	26
3.2 Objetivos secundários	26
4 Métodos	27
4.1 Desenho do estudo	27
4.1.1 Critérios de inclusão	27
4.1.2 Critérios de exclusão	27
4.1.3 Amostragem	27
4.1.4 Aspectos éticos	28
4.1.5 Recrutamento	28
4.2 Avaliação e protocolo de intervenção	28
4.3 Análise dos dados	31
5 Resultados	31
6 Conclusão	32

Referências	33
--------------------	----

Lista de figuras

Figura 1 Classificação da Doença de Chagas	16
--------------------------------------------	----

Figura 2 Protocolo de Intervenção	30
-----------------------------------	----

Lista de anexos

Anexo 1 Termo de consentimento livre e esclarecido aplicado aos pacientes	40
---------------------------------------------------------------------------	----

Anexo 2 Ficha de coleta de dados utilizada no projeto de pesquisa	43
-------------------------------------------------------------------	----

Anexo 3 Escala de esforço percebido (Borg modificada)	44
-------------------------------------------------------	----

Anexo 4 Artigo encaminhado para publicação	45
--------------------------------------------	----

1. INTRODUÇÃO

Descoberta em 1909 pelo médico e cientista brasileiro Carlos Chagas (COURA et al., 2009), a doença de Chagas (também conhecida como Tripanossomiase americana) representa uma condição infecciosa causada por protozoário *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) (PÉREZ-MOLINA et al., 2018). É classificada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma doença negligenciada (DIAS et al., 2015; RASSI et al., 2017) que apresenta uma alta carga de morbimortalidade em países endêmicos, incluindo o Brasil (DIAS et al., 2015).

Estima-se que haja um total de 8 a 10 milhões de indivíduos infectados pelo *T. cruzi* no mundo, com quase 100 milhões em risco de infecção (DIAZ et al., 2019; ECHEVERRIA et al., 2019). Dados da OMS (2010) para 21 países latino-americanos indicam que 62,4% das pessoas infectadas são residentes em Países do Cone Sul, destacando-se a Argentina, o Brasil e a Bolívia (ECHEVERRIA et al., 2019). Como um dos países com maior número de indivíduos infectados, o Brasil apresenta uma estimativa de 3 a 4 milhões de pessoas com doença de Chagas, tendo maior prevalência nas regiões Nordeste e Sudeste (DIAS et al., 2015).

Atualmente, devido à migração de indivíduos infectados pelo *T. cruzi* para países não endêmicos em todo mundo, a doença de Chagas vem se tornando um importante problema de saúde mundial, com casos diagnosticados em diversos continentes (BOCCHI et al., 2017; ECHEVERRIA et al., 2019; NORMAN et al., 2019). Estima-se que apenas nos Estados Unidos hajam cerca de 300.000 pessoas infectadas (NORMAN et al., 2019).

Cerca de 80% das pessoas atingidas pela doença de Chagas no mundo vivem sem acesso a diagnóstico e tratamento sistemáticos, sustentando o elevado impacto de morbimortalidade e o custo social dessa enfermidade (DIAS et al., 2015; RASSI et al., 2017). A incidência estimada é de 700 - 800.000 novos casos por ano, com uma taxa anual de mortes em torno de 45.000 indivíduos (MONCAYO e SILVEIRA, 2017).

1.1 Formas de transmissão

Há alguns anos, a doença de Chagas era conhecida como uma endemia eminentemente rural, com predominância da forma de transmissão vetorial, que ocorre durante o repasto sanguíneo de triatomíneos infectados, permitindo a entrada do parasita presente em seus excretas através da pele lesada ou mucosa (SHIKANAI-YASUDA et al., 2012; DIAS et al., 2015).

Com os processos de industrialização e urbanização ocorridos no Brasil entre as décadas de 60 e 70, associados às campanhas de controle vetorial, a transmissão da doença foi sendo modificada dentro de um novo contexto epidemiológico urbano, onde a transmissão por triatomíneos já não é a principal forma de transmissão em nosso país (DIAS et al., 2015; SIMÕES et al., 2018).

Atualmente o Brasil encontra-se praticamente livre da transmissão pelo seu principal vetor no passado, o *Triatoma infestans*. Entretanto, inúmeros triatomíneos ainda fazem desta forma de transmissão uma possibilidade em diversas áreas do país, devendo ser mantida de forma perene a vigilância entomológica (FERREIRA, et al., 2006; NUNES et al., 2018). Além disso, formas de transmissão como transfusional (transfusão de hemoderivados), transplante de órgão, via vertical ou congênita, acidentes de laboratórios e, principalmente, via oral constituem outras formas de transmissão da doença (SHIKANAI-YASUDA et al., 2012; COURA, 2015; SOUZA et al., 2016; RASSI et al., 2017).

A contaminação via oral é hoje uma das principais formas de transmissão da doença de Chagas no Brasil, com grande importância por sua dificuldade de controle e reconhecimento. Ela ocorre pela ingestão de alimentos contaminados, como suco da cana, açaí e carne crua ou mal cozida de animais contaminados (SHIKANAI-YASUDA et al., 2012; SANGENIS et al., 2016).

1.2 Fases e formas

A doença de Chagas pode se apresentar em duas fases, aguda e crônica, que geralmente são separadas por décadas (DIAS et al., 2015; HENAO-MARTÍNEZ et al., 2019).

A fase aguda perdura por quatro a oito semanas após a infecção pelo *Trypanosoma cruzi*, sendo muitas vezes assintomática ou oligossintomática,

caracterizada pela presença da forma flagelada do protozoário, a tripomastigota, no sangue do hospedeiro (SHIKANAI-YASUDA et al., 2012; SOUZA et al., 2016; ECHEVERRIA et al., 2019). Nessa fase, as manifestações clínicas podem se resolver em 90% dos casos de forma espontânea, sem a necessidade de intervenção clínica (RASSI et al., 2017). Nessa fase é possível observar algumas alterações radiológicas e/ou eletrocardiográficas, de maior ou menor significado, porém, nem sempre os exames complementares se mostram simultaneamente alterados, podendo apenas um deles apresentar-se anormal (DIAS et al., 2015). Radiologicamente, a área cardíaca pode parecer normal, ou com leve aumento global, em decorrência da dilatação dos ventrículos, o que contribui para o aumento da sombra cardíaca na imagem. Alterações eletrocardiográficas também são encontradas nessa fase, sendo as mais frequentes taquicardia sinusal, diminuição da voltagem do complexo QRS, bloqueio atrioventricular (BAV) de primeiro grau e alteração primária da repolarização ventricular (DIAS et al., 2015; BRITO et al., 2018; RIBEIRO, 2018).

A fase crônica da doença de Chagas apresenta-se sob forma indeterminada ou determinada. A forma indeterminada inicia-se após quatro a dez semanas de infecção, sendo identificada por dois resultados sorológicos positivos por meio de técnicas diferentes e tem por características ausência de manifestações clínicas, radiológicas e eletrocardiográficas de envolvimento cardíaco ou gastrointestinal (RASSI et al., 2017; MACHADO et al., 2018; HENAO-MARTÍNEZ et al., 2019). Essa é a forma mais encontrada e acomete 60 a 70% dos indivíduos com a doença de Chagas (RASSI et al., 2017; NUNES et al., 2018). Alguns indivíduos permanecem na forma indeterminada da doença por tempo indefinido, porém cerca de 30 a 40% dos indivíduos, após 20 a 30 anos da infecção inicial, desenvolvem a fase crônica determinada da doença, sendo caracterizada pelo comprometimento dos tecidos cardíaco e/ou digestório (megaesôfago e megacólon) do indivíduo infectado (BOCCHI et al., 2017; RASSI et al., 2017; NUNES et al., 2018; ECHEVERRIA et al., 2019).

O comprometimento do trato digestivo pode se apresentar de forma exclusiva ou concomitante ao comprometimento cardíaco, sendo causado pela denervação dos plexos autonômicos do trato digestivo que levam a distúrbios na motilidade, absorção e secreção, após coordenação motora e dilatação, resultando em formação de mega vísceras, envolvendo principalmente o esôfago e o cólon (ECHEVERRIA et al., 2019), tendo como manifestações clínicas disfagia, regurgitação grave e constipação (PÉREZ-MOLINA et al., 2018).

Na forma cardíaca da doença é possível observar alterações eletrocardiográficas específicas como distúrbios de repolarização ventricular, seguidas de intervalo QTc prolongado, sobrecarga de átrio esquerdo, baixa voltagem dos complexos QRS, bloqueios atrioventriculares, bloqueios de ramo, taquicardia sinusal e fibrilação atrial. Ao ecocardiograma também se pode detectar alterações importantes como, regurgitação valvar atrioventricular, aumento das dimensões das câmaras cardíacas, presença de trombos intracavitários e alterações da função sistólica ventricular (DIAS et al., 2015; BRITO et al., 2018; SIMÕES et al., 2018).

1.3 Cardiopatia Chagásica Crônica

A cardiopatia chagásica crônica(CCC) é a forma clínica sintomática mais prevalente da doença de Chagas, acometendo até 45% dos pacientes com infecção crônica, responsável por uma elevada carga de morbimortalidade e com grande impacto social (DIAS et al., 2015; BOCCHI et al., 2017; PÉREZ-MOLINA et al., 2018).

Acredita-se que o principal mecanismo envolvido na fisiopatologia da CCC esteja relacionado a um processo inflamatório diretamente ligado à persistência de ninhos parasitários no miocárdio (MARIN-NETO et al., 2007). Essa inflamação crônica, usualmente de baixa intensidade, mas incessante, provoca alterações anatomopatológicas importantes (VELASCO et al., 2018; HENAO-MARTÍNEZ et al., 2019), ocasionando uma consequente reação imunopatológica adversa que pode levar à hipertrofia do músculo cardíaco, destruição tissular progressiva, fibrose de reparo e infiltrados inflamatórios (MARIN-NETO et al., 2007; TANOWITZ et al., 2009; NUNES et al., 2018; DIAZ et al., 2019).

A inflamação crônica com intensa deposição de tecido fibroso pode levar a uma cardiomiopatia dilatada com presença de arritmias ventriculares complexas em associação com distúrbios da formação e condução do estímulo elétrico atrioventricular e intraventricular, elevada incidência de morte súbita e de fenômenos tromboembólicos, além de aneurismas ventriculares, disfunção ventricular e disautonomia (SCHILD et al., 2018; VELASCO et al., 2018).

A apresentação clínica mais frequente da CCC é a insuficiência cardíaca (IC), associada com taxas de mortalidade mais altas que de IC de outras etiologias, sendo

responsável por 25 a 30% das mortes por doença de Chagas (FREITAS et al., 2005; SIMÕES et al., 2018).

Inicialmente, há comprometimento regional, assemelhando-se ao que ocorre na cardiopatia por obstrução coronariana, mas, progressivamente, observa-se dilatação e hipocinesia generalizada, conferindo o padrão hemodinâmico de cardiomiopatia dilatada com presença de sintomas relacionados ao comprometimento do ventrículo direito (estase jugular, hepatomegalia, ascite e edema de membros inferiores) (ANDRADE et al., 2011; BOCCHI et al., 2017; SIMÕES et al., 2018). Os pacientes costumam queixar-se de fraqueza mais do que de dispneia, porém apresentam manifestações respiratórias frequentes, devido maior propensão à congestão pulmonar (ANDRADE et al., 2011).

A congestão intersticial presente no paciente com IC de origem chagásica resulta na redução da complacência pulmonar e decorrente disso há redução da oferta de oxigênio para os músculos, fato que pode estar associado ao processo de diminuição da força muscular respiratória (ROVEDA et al., 2003).

1.3.1 Insuficiência cardíaca e classificação da CCC

Pacientes com disfunção ventricular esquerda que apresentam classe funcional III e IV (New York Heart Association - NYHA) tem prognóstico 15 vezes pior em comparação aos indivíduos sem esse comprometimento cardíaco (DIAS et al., 2015). Além disso, considerando o pior prognóstico da insuficiência cardíaca de etiologia chagásica em comparação com outras etiologias, o estadiamento inicial da CCC é imprescindível, a fim de melhor definir o prognóstico e suas opções terapêuticas (FREITAS et al., 2005; DIAS et al., 2015; BOCCHI et al., 2017).

A classificação do Consenso Brasileiro de CCC apresenta-se dividida em cinco subgrupos, onde é possível avaliar CCC com IC e CCC sem IC (DIAS et al., 2015), conforme apresentado na Figura 1.

ESTÁGIO	ECG	ECOCARDIOGRAMA	INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
A	Alterado	Normal	Ausente
B1	Alterado	Alterado, FEVE \geq 45	Ausente
B2	Alterado	Alterado, FEVE $<$ 45	Ausente
C	Alterado	Alterado, FEVE $<$ 45	Compensada
D	Alterado	Alterado, FEVE $<$ 45	Refratária

(Adaptado de DIAS, et al., 2015)

Figura 1: Classificação da doença de Chagas

ECG – Eletrocardiograma; FEVE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

1.3.2 Tratamento da CCC

O tratamento da CCC utiliza como base os protocolos terapêuticos construídos para pacientes com síndromes arrítmicas, tromboembólica e insuficiência cardíaca de outras etiologias, devido a escassez de ensaios clínicos que abordem um tratamento específico e sindrômico da CCC (RIBEIRO et al., 2018; SIMÕES et al., 2018; VELASCO et al., 2018).

Em linhas gerais tem seu foco voltado para controle da retenção hídrica (em conjunto com o uso de diuréticos), controle dos fatores agravantes como abuso na ingestão alcoólica e o uso de anti-inflamatórios, controle da hipertensão arterial, arritmias cardíacas, anemia ou distúrbios da função tireoidiana e acompanhamento adequado de comorbidades como doença arterial coronariana e o diabetes *mellitus* (DIAS et al., 2015; BOCCHI et al., 2017).

O tratamento medicamentoso de longo prazo da IC abrange o uso de combinado de diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), betabloqueadores adrenérgicos e antagonistas da aldosterona (BOCCHI et al., 2012). O bloqueio neuro-humoral visa reduzir os sintomas, retardar a evolução da disfunção ventricular e prolongar a sobrevida dos indivíduos (SIMÕES et al., 2018).

O II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas cita formas complementares de tratamento como transplante cardíaco, para casos refratários a outros tratamentos, e de células tronco, com número reduzido de estudos ainda sem demonstrar benefícios nesses pacientes (DIAS et al., 2015). A introdução da reabilitação com exercícios físicos também tem se tornado objeto de estudo como uma opção de tratamento complementar em indivíduos com doença de Chagas, principalmente naqueles com IC, podendo ter impacto positivo na função cardíaca e muscular respiratória (MEDIANO et al., 2016; MENDES et al., 2016).

1.3.3 Exercícios físicos como tratamento não farmacológico da CCC

O exercício físico tem sido uma estratégia terapêutica bastante utilizada na prevenção e tratamento de inúmeras doenças cardiovasculares, com benefícios que vão desde um aumento da capacidade funcional até a melhora na qualidade de vida (KETEYIAN et al., 2010; GARBER et al., 2011). Caracteriza-se por uma situação que retira o organismo de sua homeostase em função de uma maior demanda energética e metabólica promovendo adaptações fisiológicas em inúmeros sistemas do organismo (LAUGHLIN, 1999; CASTRO et al., 2005; GARBER et al., 2011). Dentre os principais benefícios do exercício físico podemos citar redução da morbimortalidade por doenças cardiovasculares, aumento do consumo de oxigênio, redução da pressão arterial e lipídeos no sangue, melhora da aptidão física e da capacidade funcional e redução da mortalidade por múltiplas causas (MEDIANO et al., 2016; GALLOZA et al., 2017; LUAN, et al., 2019; PINCKARD et al., 2019).

1.3.3.1 Respostas fisiológicas ao exercício físico

A realização de exercício físico gera um estresse fisiológico no organismo em função do aumento da demanda energética quando comparado com situação de repouso, que desencadeia uma série de adaptações fisiológicas de forma a manter um estado de equilíbrio (CASTRO et al., 2005). Tais adaptações ocorrem em inúmeros sistemas, tais como sistema cardiovascular, respiratório, neuromuscular e endócrino (PINCKARD et al., 2019). Sua prática regular é de extrema importância para a adaptação do organismo ao estresse fisiológico causado pelo exercício (GARBER et al., 2011; NASCIMENTO et al., 2014).

As adaptações ao exercício físico podem ocorrer de forma aguda, subaguda ou crônica. As alterações agudas caracterizam-se pelas respostas fisiológicas que ocorrem durante a realização do exercício, enquanto as respostas crônicas são aquelas que ocorrem após semanas ou meses de treinamento físico (NÓBREGA et al., 2005). As respostas subagudas são aquelas que ocorrem entre as sessões de treinamento, iniciando logo após o término da sessão de exercício. A avaliação da resposta aguda ao exercício físico, principalmente do sistema cardiovascular, é importante para determinação da segurança da atividade. Por outro lado, a avaliação da resposta crônica ao treinamento físico está associada à eficácia e/ou efetividade dessa estratégia de intervenção. As respostas subagudas envolvem desde sinais do estresse agudo do exercício às adaptações fisiológicas crônicas que ocorrem durante o período de treinamento (POLITO et al., 2004; NÓBREGA et al., 2005).

As principais respostas cardiovasculares agudas ao exercício físico são a elevação da frequência cardíaca (FC), da pressão arterial (PA) e do débito cardíaco (DC) (LAUGHLIN, 1999; LAVIE et al., 2015). Durante o exercício dinâmico, uma maior ativação do sistema nervoso simpático faz com que o coração aumente a FC e a força de bombeamento para suprir a demanda de fluxo sanguíneo dos músculos periféricos. A PA, por sua vez é elevada como resultado da vasoconstrição de pequenas artérias, do aumento da força de contração do miocárdio e do aumento da pressão de enchimento sistêmico, dependendo da intensidade e do tipo de atividade realizada (LAUGHLIN, 1999; WHYTE, 2010). O aumento do DC se dá mediante o aumento do volume sistólico e da FC, sendo importante para distribuição de oxigênio e outros nutrientes, durante a atividade física (NÓBREGA et al., 2014)

O tipo e a magnitude da resposta cardiovascular dependem das características do exercício executado, ou seja, do tipo, da intensidade, da duração e da massa muscular envolvida na atividade (MEDIANO et al., 2005; LAVIE et al., 2015).

No exercício resistido as respostas hemodinâmicas ocorridas durante a atividade (agudas) se assemelham com aquelas ocorridas em contrações dinâmicas ou isométricas (estáticas), de acordo com a intensidade do esforço realizado. Os esforços realizados com cargas leves levam ao aumento da FC, da PA sistólica e do DC, enquanto que em atividades exercidas com cargas mais elevadas há elevação também da PA diastólica, principalmente nas últimas séries realizadas até a fadiga (UMPIERRE et al., 2007; LAVIE et al., 2015; LUAN et al., 2019). Em contrapartida, durante o exercício aeróbico, para uma mesma intensidade absoluta, o aumento da PA não é tão

exacerbado, principalmente para a pressão diastólica (ABAD et al., 2010; LAVIE et al., 2015). É possível observar também, que as alterações hemodinâmicas no exercício resistido são mais acentuadas quanto maior a massa muscular envolvida na atividade (UMPIERRE et al., 2007; NÓBREGA et al., 2014).

A prática de atividade física regular acarreta adaptações crônicas no sistema cardiovascular, como aumento da atividade do sistema nervoso parassimpático, que leva à redução da PA e da FC tanto no repouso quanto durante o exercício, sendo este um dos mecanismos associados à diminuição do risco de eventos cardiovasculares (NÓBREGA et al., 2014).

1.3.3.2 Exercício físico na CCC

Nas últimas décadas tem se reconhecido o exercício físico como um instrumento importante na prevenção e tratamento de diversas doenças cardiovasculares, sua prática regular promove redução dos fatores de risco relacionados a eventos cardiovasculares (MYERS, 2003). Dentre os principais efeitos benéficos encontram-se a redução da FC no repouso e em atividades submáximas, redução da atividade simpática, redução da PA (no repouso e em atividades submáximas), aumento do consumo máximo de oxigênio, melhora da capacidade de executar exercícios, melhora da tolerância ao exercício e melhora da qualidade de vida (MYERS, 2003; MILANI et al., 2007; LUAN et al., 2019). Essas adaptações permitem ao indivíduo treinado suportar cargas submáximas maiores e por mais tempo, retardando o desenvolvimento de fadiga (CASTRO et al., 2005).

Além disso, a perda de massa muscular secundária à idade e à inatividade física são fatores clinicamente relevantes na população que sofre qualquer acometimento cardíaco, pois interfere diretamente no desempenho funcional desses indivíduos (GONÇALVES et al., 2012). Dessa forma a prática de atividade física se torna imprescindível como estratégia terapêutica complementar no tratamento de inúmeras doenças cardiovasculares (MYERS, 2003; LUAN, et al., 2019).

A individualização das recomendações de treinamento físico de acordo com o comprometimento cardíaco é uma das medidas essenciais previstas pelo Consenso Brasileiro em Doença de Chagas (DIAS et al., 2015). Entretanto, o mesmo consenso não descreve métodos de prescrição e avaliação de exercícios adequados e específicos para pacientes com CCC assim como, de modo interessante, o *Consenso Nacional de*

Reabilitação Cardiovascular (1997) e a *Diretriz Sul-Americana de Prevenção e Reabilitação Cardiovascular* (2014) não fazem qualquer referência a esta individualização na prescrição de exercícios voltados aos pacientes com CCC. A literatura é escassa neste aspecto, sendo a metodologia para prescrição de exercícios em pacientes com CCC, atualmente, baseada nas diretrizes relacionadas à pacientes com insuficiência cardíaca de outras etiologias.

A Sociedade Brasileira de Cardiologia atualizou, em 2012, a diretriz para tratamento da IC, reforçando a prática de exercícios físicos como fator de melhora na tolerância ao exercício e de aumento na qualidade de vida de pacientes com doença de Chagas, ressaltando sua importância nos pacientes mais graves (BOCCHI et al., 2012).

A prática de exercício físico é uma opção coadjuvante no tratamento da doença de Chagas, atenuando os efeitos de sua progressão e melhorando a qualidade de vida destes pacientes podendo trazer benefícios quanto a melhora da função cardíaca e da capacidade funcional em atividades cotidianas (LIMA et al., 2010; MEDIANO et al., 2016; MENDES et al., 2016; SORES et al., 2020). No entanto, não há um consenso sobre um protocolo de treinamento para pacientes com CCC, a prescrição de exercícios tem como base a prescrição para outras cardiopatias (SORES et al., 2020). Programas de treinamento para pacientes com CCC na literatura apresentam resultados com treino aeróbico e de força periférica realizados 3 vezes na semana por 60 minutos com intensidade leve e moderada de acordo com avaliação prévia (MEDIANO et al., 2016; MENDES et al., 2016; SORES et al., 2020).

A diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2012) ressalta a importância de se aprofundar os estudos relacionados às terapias não medicamentosas na abordagem da IC, citando técnicas fisioterapêuticas ligadas ao treinamento físico como pilates (GUIMARAES et al., 2012), hidroterapia (CARVALHO et al., 2009) e diferentes métodos de prescrição do exercício (como o intervalado e contínuo), mas também ressalta a importância de outras técnicas como a eletroestimulação neuromuscular (CARVALHO et al., 2011) e o treinamento muscular inspiratório, que pode ser indicado naqueles pacientes com IC que apresentam fraqueza da musculatura respiratória (RIBEIRO et al., 2009).

1.4 Treinamento Muscular Inspiratório

A força muscular inspiratória é determinada pela pressão inspiratória máxima (Pimax) durante a contração do diafragma. A fraqueza dessa musculatura é definida quando a Pimax está significativamente reduzida em comparação com o valor previsto pelo sexo e idade (COSTA et al., 2017).

Os músculos inspiratórios são músculos estriados esqueléticos e, como tal, são morfológica e funcionalmente semelhantes a outros músculos do corpo, como os músculos do aparelho locomotor e podem sofrer deficiências e alterações semelhantes a qualquer músculo enfraquecido (SAMPAIO et al., 2002).

Vários fatores influenciam na perda de força muscular inspiratória, dentre eles estão hipoxemia crônica, estresse oxidativo, baixa oferta de nutrientes, desuso dos músculos periféricos e desequilíbrio simpático vagal (SAMPAIO et al., 2002; MORENO et al., 2014). A perda de força dos músculos inspiratórios é considerada um fator contribuinte para redução da capacidade de tolerar exercícios em doenças cardiovasculares, sendo predominante em indivíduos com IC, elevando em até 50% os riscos de complicações respiratórias (CAHALIN et al., 2013; MORENO et al., 2014; JING WU et al., 2018). Assim, o fortalecimento dessa musculatura é uma alternativa para melhora da tolerância ao exercício, redução do risco de complicações respiratórias e melhora da qualidade de vida (NEIL et al., 2013; NETO et al., 2016).

O treinamento muscular inspiratório (TMI) é uma modalidade terapêutica que tem por finalidade o ganho de Pimax e seus ganhos podem influenciar de forma positiva no desempenho da musculatura periférica, durante o exercício e na capacidade funcional (ILLI et al., 2012).

O treinamento dos músculos inspiratórios tem como objetivo o aumento da força e endurance muscular podendo obedecer aos mesmos princípios do treinamento musculoesquelético. Em geral, para ganho de força, se utilizam séries com poucas repetições e altas intensidades, enquanto que para ganho de resistência muscular, são prescritas séries com maior número de repetições e menores intensidades (GARBER et al., 2011; NETO, 2016).

A aplicação do TMI em indivíduos com doenças pulmonares e cardíacas vem sendo objeto de estudo nos últimos anos. Sua aplicação na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), por exemplo, tem demonstrado resultados positivos quanto à melhora da funcionalidade e qualidade de vida (DE FARIAS et al., 2019). A utilização de um

programa de TMI em diferentes cardiopatias tem sido estudada em função da perda considerável de força nos músculos respiratórios decorrente de alterações na mecânica pulmonar e da perda da capacidade funcional nesses indivíduos (CAHALIN et al., 2013; MORENO et al., 2014; KURZAJ et al., 2019).v

Em estudo de metanálise, Plentz et al. (2012) analisaram seis ensaios clínicos que utilizavam o TMI em pacientes com IC. Nos estudos, a terapia foi comparada a um programa de TMI placebo (com carga mínima) e a exercícios aeróbicos. Todos os estudos demonstraram resultados significativos quanto ao aumento na distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (TC6) e aumento da Pimax quando comparado o grupo TMI ao grupo controle. Além disso, nos estudos que utilizaram um tempo de treinamento igual ou superior a 12 semanas, também foram obtidos resultados significativos quanto ao aumento do consumo de oxigênio (VO_2).

Resultados semelhantes foram observados na metanálise realizada por Jing Wu et al. (2018) onde foram analisados oito ensaios clínicos randomizados em pacientes com ICC leve e moderada (NYHA I, II e III). Nos estudos a terapia foi comparada ao TMI placebo ou exercícios aeróbicos. Dentre os desfechos avaliados, foi observado que além da melhora da qualidade de vida e da distância percorrida no TC6, um programa de TMI igual ou superior a 12 semanas teve efeito significativo na melhora da função pulmonar, quando avaliado o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada total (VEF1 e CVF), além de melhora significativa da sensação de dispneia pós-exercício.

Alguns pacientes com IC mais grave (NYHA III e IV) têm maior dificuldade para se adaptar a programas de exercício convencional, em consequência do grande acometimento cardíaco e respiratório, apresentando importante redução da força muscular respiratória que pode levar a recorrência de períodos de agudização da doença (SMART et al., 2013).Em estudo de metanálise, Smart et al.(2013) analisaram 11 ensaios clínicos que utilizaram o TMI em pacientes com IC moderada e grave, sendo que alguns desses estudos utilizaram como controle o TMI placebo (carga de 0 a 15% da Pimax) e outros o próprio sedentarismo. O estudo demonstrou que o TMI aplicado como terapia única melhora a aptidão cardiorrespiratória e a qualidade de vida em magnitude semelhante ao treinamento com exercícios convencionais, sendo uma alternativa de treinamento inicial para pacientes com IC grave.

Em estudo de revisão, Abreu et al. (2017) avaliaram o efeito do TMI no controle autonômico cardiovascular, através de seis ensaios clínicos realizados em indivíduos

com diabetes, hipertensão, insuficiência cardíaca crônica e refluxo gastroesofágico e demonstraram que o TMI realizado em baixas intensidades pode promover cronicamente um aumento na modulação parassimpática e / ou redução da modulação cardíaca simpática.

É possível observar que na IC de etiologia isquêmica os preditores e fatores relacionados à fraqueza da musculatura respiratória bem como o prognóstico funcional encontram-se bem descritos na literatura. No entanto, na cardiopatia pela doença de Chagas, esses preditores permanecem desconhecidos (COSTA et al., 2017). Pacientes acometidos pela CCC, em sua maioria, apresentam limitações funcionais importantes (OCA et al., 2004) e a redução da força muscular inspiratória pode estar relacionada com essas limitações (COSTA et al., 2017). Porém, há escassez de estudos na literatura sobre os benefícios do treinamento da musculatura inspiratória na doença de Chagas, e suas formas de aplicação e limitações.

1.4.1 Tipos de protocolos de TMI

A eficácia da aplicação do TMI em diferentes populações tem sido bem descrita na literatura (NETO et al., 2016). Benefícios como melhora da qualidade de vida, da capacidade funcional e a redução de descompensações respiratórias já foram relatadas para doenças cardiorrespiratórias (ILLI et al., 2012; PLENTZ et al., 2012; SMART et al., 2013; NETO et al., 2016). Entretanto, são escassos na literatura estudos que avaliem a eficácia e/ou segurança desse tipo de intervenção em pacientes com CCC. Além disso, as prescrições de TMI nos estudos são variadas, desde sua aplicação contínua por um tempo determinado a sua aplicação em séries de repetições. As cargas e dispositivos utilizados para terapia também sofrem grandes variações nos estudos observados.

Bosnak-Guclu et al. (2011) em ensaio clínico avaliaram os efeitos do TMI em pacientes com IC. As sessões foram realizadas em ambiente domiciliar, os pacientes foram orientados a realizar séries de 25 a 30 incursões inspiratórias no Threshold com intervalo de 5 a 10 segundos entre as séries por 30 minutos todos os dias, durante seis semanas. A carga de treino do grupo intervenção foi de 40% da Pimax (com incremento semanal de acordo com o ganho de força inspiratória) e a carga de treino do grupo controle foi fixa em 15% da Pimax inicial. O estudo apresentou melhora significativa na capacidade funcional, na força muscular inspiratória e na força dos músculos

periféricos, melhora da qualidade de vida e redução da percepção de esforço no grupo intervenção em comparação com grupo controle.

Em estudo semelhante, Mello et al. (2012) realizaram um protocolo não supervisionado de TMI com duração de 12 semanas. Os pacientes foram orientados a realizar 10 minutos de treino inspiratório todos os dias, três vezes ao dia com dispositivo Threshold. A carga utilizada no grupo intervenção foi de 30% da Pimax (com incremento semanal de acordo com o ganho de força inspiratória) e o grupo controle treinou com carga zero. O estudo demonstrou que além da melhora da capacidade funcional e qualidade de vida, os pacientes apresentaram melhora na tolerância ao exercício e melhora na regulação simpática e parassimpática cardíaca em pacientes com IC crônica.

Marco et al. (2013) realizaram um treinamento de alta intensidade para os músculos inspiratórios em pacientes com IC crônica leve e moderada, através de um protocolo que utilizava a máxima carga tolerada como carga de treino no grupo intervenção, em 5 séries de 10 repetições, mantendo um a dois minutos de descanso entre as séries, todos os dias por quatro semanas. O dispositivo utilizado para treinamento foi o Orygen-Dual Valve. O estudo apresentou melhora significativa na força inspiratória e na sensação de dispneia; no entanto, diferente dos estudos supracitados, não apresentou melhora significativa na qualidade de vida, sendo associado no estudo ao curto período de treino.

Charususin et al. (2018) em seu estudo, desenvolveram um ensaio clínico onde o protocolo de TMI se baseava em uma série de 30 inspirações controladas em dispositivo POWERbreathe KH1, duas vezes ao dia. O grupo intervenção utilizava carga $\geq 50\%$ da Pimax e o grupo controle carga $\leq 10\%$ da Pimax. Nesse estudo, ambos os grupos apresentaram melhora da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos. No entanto, apenas o grupo intervenção teve aumento significativo da Pimax e melhora da performance durante o exercício quando comparado ao grupo controle.

Em revisão de literatura, Smart et al. (2013) fizeram comparação entre onze diferentes protocolos de TMI realizados em pacientes com IC. Dentre eles, um utilizou como carga 40% da Pimax por 30 minutos, sete vezes por semana, por seis semanas; quatro utilizaram 30% da Pimax, três vezes por semana por 30 minutos e um por 20 minutos, sete vezes na semana. Três desses estudos duraram doze semanas e um estudo durou seis semanas. Cinco estudos utilizaram 60% da Pimax como carga, sendo um por 30 minutos e quatro sem descrição do tempo de duração; quatro desses estudos foram

realizados três vezes por semana, por dez semanas e um estudo sete vezes por semana por doze semanas. Um estudo utilizado na revisão, realizou o TMI com a Pimax como carga de treino, com duas séries de quinze repetições, seis vezes por semana, por seis semanas. O estudo de revisão demonstrou que todos os ensaios clínicos apresentados, independente da forma de aplicação do TMI, apresentaram resultados positivos quanto o uso da terapia, sem diferenças significativas entre os protocolos investigados.

De forma semelhante, Neto et al. (2016) realizaram uma meta-análise onde apresentavam três ensaios clínicos com protocolos de TMI aplicados a pacientes com IC. Todos os estudos tiveram duração de 12 semanas, dentre eles dois estudos utilizaram com carga de treino 60% da Pimax, sendo um estudo com tempo de duração de 20 minutos e outro com duração de 30 minutos, realizados três vezes por semana. Outro estudo utilizava como carga de treino 30% da Pimax, com duração de 30 minutos, sendo realizado sete vezes por semana. Como resultado, não foram observadas diferenças significativas entre estudos, quando comparados os benefícios de um protocolo sobre o outro.

Não há achados na literatura que descorram sobre os benefícios da aplicação do TMI em indivíduos com CCC, no entanto Borile (2010) em sua dissertação avaliou os efeitos hemodinâmicos da aplicação do TMI em cardiopatas hipertensos e com CCC. O Treino inspiratório foi realizado com resistor de carga linear Threshold, utilizando como carga 30% da Pimax, sendo realizado 3 séries de 10 minutos por dia. Como resultado a autora demonstra que esse protocolo desencadeou alterações hemodinâmicas significativas nos dois grupos de pacientes, sem repercussões clínicas em sua maioria.

É possível observar através dos estudos apresentados, que apesar dos resultados positivos decorrentes da aplicação dos protocolos de TMI em pacientes com IC, não há um consenso sobre a forma de aplicação, carga e tempo de duração entre os protocolos, o que gera dúvida sobre qual tipo de protocolo é melhor aplicável em paciente com CCC. Além disso, há poucos estudos na literatura que avaliam as respostas agudas, principalmente hemodinâmicas, dos diferentes protocolos de TMI, o que limita as informações sobre a segurança da aplicação nessa população.

2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

De acordo com a literatura, os estudos que avaliaram os efeitos do TMI têm apresentado resultados positivos quanto à diminuição dos sintomas e melhora da

qualidade de vida de indivíduos com diferentes comprometimentos clínicos. Entretanto, observa-se que a maioria dos trabalhos não segue um padrão de protocolo de TMI, o que torna difícil a comparação entre os resultados. Além disso, há escassez de estudos que investiguem as diferentes respostas hemodinâmicas agudas e subagudas associadas a esses diferentes protocolos de TMI, o que dificulta também a avaliação da segurança dos mesmos. Trabalhos semelhantes utilizando diferentes protocolos de treinamento resistido observaram diferentes respostas hemodinâmicas a diferentes protocolos de intervenção (MEDIANO et al., 2005; CASTINHEIRAS-NETO et al., 2010; SALDANHA et al., 2016). Ademais, a grande maioria dos estudos sobre TMI não inclui pacientes com CCC, sendo necessários trabalhos que avaliem a sua aplicabilidade para essa população.

Entendendo que o TMI é um exercício de resistência para musculatura inspiratória e tendo poucos achados na literatura que descrevam suas possíveis implicações hemodinâmicas no paciente com CCC, são necessários estudos que avaliem tais respostas aos diferentes protocolos de TMI em pacientes com CCC.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

Comparar as respostas hemodinâmicas agudas, subagudas e a percepção de esforço em indivíduos com cardiopatia chagásica crônica submetidos a diferentes protocolos de treinamento muscular inspiratório.

3.2 Objetivos secundários

- Observar o efeito agudo e subagudo da frequência cardíaca em indivíduos com CCC submetidos a diferentes protocolos de treinamento muscular inspiratório.
- Observar o efeito agudo e subagudo da pressão arterial (sistólica e diastólica) em indivíduos com CCC submetidos a diferentes protocolos de treinamento muscular inspiratório.
- Observar o efeito agudo e subagudo do duplo-produto em indivíduos com CCC submetidos a diferentes protocolos de treinamento muscular inspiratório.

- Observar o comportamento da percepção de esforço em indivíduos com CCC submetidos a diferentes protocolos de treinamento muscular inspiratório.

4. MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um ensaio clínico randomizado do tipo *crossover* com pacientes com CCC acompanhados no ambulatório de doença de Chagas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI/Fiocruz).

4.1.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos na pesquisa indivíduos de ambos os sexos, maiores de 18 anos, com CCC que apresentassem disfunção ventricular esquerda com fração de ejeção menor do que 45% (avaliada por ecocardiograma bidimensional), associada ou não a insuficiência cardíaca (estágios B2 e C, respectivamente), em acompanhamento regular no ambulatório de doença de Chagas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI).

4.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos da pesquisa indivíduos clinicamente descompensados, que apresentassem doença pulmonar crônica, fibrilação atrial, portadores de marcapasso, gestantes, aqueles que apresentassem limitação clínica que contraindicasse a realização do protocolo de exercícios proposto e praticantes de atividade física regular (pelo menos uma vez na semana nos últimos dois meses).

4.1.3 Amostragem

O cálculo do tamanho da amostra teve como base o estudo publicado por Gjovaag et al. (2016) que avaliou as respostas hemodinâmicas em diferentes protocolos de exercícios resistidos. A amostra foi calculada para os três principais desfechos considerados no presente estudo (frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e

diastólica) sendo considerado o cenário que necessitasse maior tamanho amostral. Utilizando erro alfa de 5%, erro beta de 10% e aumentando o tamanho amostral em 20% em função de eventuais perdas e recusas, 20 indivíduos foram necessários para a realização do presente estudo.

4.1.4 Aspectos éticos

O estudo foi conduzido após aprovação em comitê de ética da FIOCRUZ (CAAE 02109118.3.0000.5262). Todos os pacientes foram informados quanto aos objetivos e procedimentos de estudo a serem realizados, sendo solicitada a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo 1). O TCLE contém todas as informações relevantes sobre a pesquisa e sua participação, bem como possíveis riscos e benefícios da realização do protocolo de pesquisa.

Todos os participantes da pesquisa terão completo acesso aos resultados obtidos com a pesquisa, bem como a oportunidade de iniciar o TMI associado ao treinamento físico no programa de reabilitação cardíaca do LAPCLIN-CHAGAS caso os resultados obtidos sejam positivos.

4.1.5 Recrutamento

Os indivíduos da pesquisa foram abordados no ambulatório de doença de Chagas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI/Fiocruz) nos dias de suas consultas com o cardiologista. Foram recrutados pacientes com cardiopatia chagásica estágios B2 e C.

Diagnóstico e critérios de exclusão foram previamente conferidos mediante consulta ao prontuário e ao banco de dados de pacientes do LapClin-Chagas. A inclusão dos participantes ocorreu após assinatura do TCLE.

4.2 Avaliação e protocolo de intervenção

Inicialmente foi realizada anamnese para coleta de informações relevantes de cada indivíduo, como idade, sexo, história patológica pregressa e medicações de uso diário, além de medidas antropométricas (peso, altura, circunferência abdominal) e cálculo do índice de massa corporal (IMC) (Anexo 2).

Após realização da anamnese, foram medidas as variáveis cardiovasculares (FC, PA e DP) com os participantes em repouso de pelo menos 10 minutos. Após avaliação em repouso, os voluntários passaram por avaliação da força muscular inspiratória através do manovacúmetro digital *MDV300-U®*. A manovacuometria foi realizada de acordo com o protocolo da Sociedade Torácica Americana e Sociedade Respiratória Europeia (AMERICAN THORACIC SOCIETY/EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, 2002). Em uma sala vazia e calma, os participantes permaneceram sentados em uma cadeira confortável e foram instruídos a realizar as manobras de inspiração forçada (manobra de Mueller), com manutenção de pelo menos 1,5 segundo de inspiração, para que fossem observados os valores máximos de pressão inspiratória. Foram registrados os valores máximos aferidos em três manobras que variaram em menos de 20%.

Antes da aplicação dos protocolos, cada indivíduo realizou um treino respiratório com carga zero, a fim de que os mesmos pudessem entender o exercício e cada comando inspiratório e expiratório. Após este treino, os participantes do estudo foram submetidos a dois diferentes protocolos de TMI, um visando treinamento de endurance (TMIE) e o outro com maior ênfase para força muscular (TMIF). A ordem de realização dos protocolos foi determinada através de sorteio (aleatória) e os protocolos de intervenção aconteceram no mesmo dia, sendo adotado intervalo de duas horas de recuperação entre eles (*washout period*).

A aplicação dos protocolos foi realizada em ambiente calmo, com um paciente por vez, onde o mesmo permaneceu sentado em uma cadeira confortável, estando devidamente monitorizado. Os protocolos foram realizados utilizando um resistor de carga linear da marca *POWERBreath classic®* carga light.

Foram realizadas três séries de cada protocolo. Para realização do TMIE foi utilizada carga de 30% da Pimax, determinada pela manovacuometria, com 20 repetições e intervalo de dois minutos entre as séries. Para protocolo de TMIF foi utilizada carga de 60% da Pimax, determinada pela manovacuometria, com 10 repetições e intervalo de dois minutos entre as séries.

Como critérios de interrupção dos protocolos foram adotados: arritmias e/ou taquicardias, desconforto respiratório e qualquer descompensação clínica que impossibilitasse a realização do TMI.

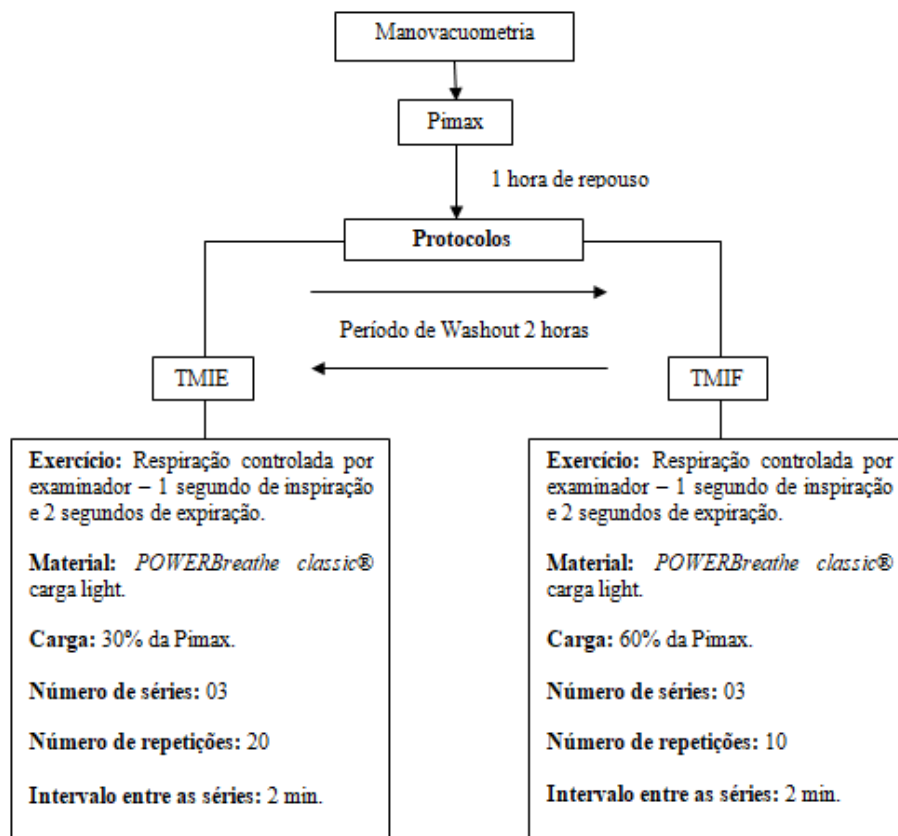


Figura 2: Protocolo de intervenção

Pimax – Pressão inspiratória máxima; TMIE – treinamento muscular inspiratório de endurance; TMIF – treinamento muscular inspiratório de força; s - segundo; h – hora; min – minuto.

Em ambos os protocolos, as variáveis cardiovasculares foram monitoradas na linha de base (10 minutos após a chegada do paciente, estando o mesmo sentado), durante as cinco últimas repetições de cada série de exercício e 5, 10, 30 e 60 minutos após o término do exercício.

A PA foi aferida pelo método oscilométrico, de acordo com o protocolo criado por Polito et al.(2003) para aferições de PA durante o exercício físico. Em sala vazia e calma, com paciente em repouso, o examinador deve se certificar de que o manguito encontra-se totalmente vazio, posicionar o braço do paciente em suporte fixo, ao nível do coração, com o cotovelo levemente flexionado e mão em supinação, com a braçadeira fixada a 2,5cm acima da fossa antecubital. Seguindo o mesmo protocolo, durante o exercício a PA sistólica foi aferida junto com a antepenúltima repetição do exercício, sendo o término do exercício concomitante com a aferição. Para aferição da PA foi utilizado esfigmomanômetro digital *Omron*®.

A FC foi monitorada de forma contínua utilizando frequencímetro de marca *Polar®*, sendo registrado o maior valor no repouso, durante a execução do exercício e nos tempos 5, 10, 30 e 60 minutos após o término do exercício. Para avaliação da percepção de esforço, antes, durante e após aplicação dos protocolos de TMI, foi utilizada a escala modificada de BORG (Anexo 3) (WILSON et al., 1989).

4.3 Análise dos dados

A análise exploratória dos dados constituiu no cálculo de medidas de tendência central (média ou mediana), de frequência das variáveis de interesse e medidas de dispersão (desvio-padrão). As diferenças entre as respostas da PA, FC, DP e Borg em função dos diferentes protocolos de intervenção foram avaliadas por modelos lineares mistos, com a inclusão das variáveis tempo, grupo e termo de interação (tempo*grupo) que estima a taxa de resposta da variável desfecho ao longo do tempo. Todas as análises foram realizadas utilizando software Stata 13.0, sendo adotado um nível de significância de $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

O presente projeto de pesquisa permitiu a elaboração de um artigo científico (anexo 4) que será submetido para publicação em revista internacional indexada, cujo objetivo foi avaliar as respostas hemodinâmicas agudas e subagudas em indivíduos com CCC submetidos a dois diferentes protocolos de TMI.

Foram incluídos na pesquisa 21 indivíduos, dos 57 elegíveis. Dos 36 excluídos, 19 pacientes não contemplavam os critérios de inclusão, 13 pacientes recusaram participar do estudo e 1 foi excluído durante o período de *washout* (após a realização do TMIE) por apresentar um pico febril sem causa aparente, sendo sinalizado ao médico responsável. Não houve maiores repercussões.

A idade média dos pacientes incluídos na análise foi de 60,3 anos (52,4% > 60 anos), em sua maioria do sexo masculino (57,1%), com maior frequência de pardos (52,4%). Houve maior frequência de indivíduos com CCC no estágio C (66,8%), e a FEVE foi em média 40,4%. A prevalência de hipertensão foi de 57,1%. A maioria dos pacientes fazia uso do caverdilol como betabloqueador (95,2%; N=20), 90% dos pacientes utilizavam inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou

bloqueadores dos receptores de angiotensina II (57% losartana, 26% enalapril, 15% captopril) e 50% recebiam antagonista de aldosterona (espironolactona).

Ao avaliar as variáveis de FC, PA, DP e Borg durante a aplicação dos protocolos e após 60 minutos de recuperação, não foram observadas variações significativas em ambos os protocolos de TMI (TMIE e TMIF), exceto para a percepção de esforço que aumentou durante as três séries em ambos os protocolos, sendo mais evidente durante a primeira e segunda séries (p-valor para tempo= 0,01 na primeira série, 0,02 na segunda série e 0,07 na terceira série).

Foi possível observar que a percepção de esforço relatada pelos pacientes durante o protocolo de TMIE foi mais acentuada em comparação com o TMIF, com variações médias em relação ao repouso para o TMIE e TMIF de 2,9 ($\pm 1,9$) e 1,39 ($\pm 1,5$) na primeira série, de 3,6 ($\pm 2,4$) e 2,6 ($\pm 2,5$) na segunda série e de 4,1 ($\pm 2,69$) e 3,3 ($\pm 2,44$) na terceira série, respectivamente. Esse dado pode estar associado ao tempo de exercício, maior no protocolo de TMIE em comparação ao TMIF.

6. CONCLUSÃO

Através dos dados obtidos no presente estudo foi possível concluir que a aplicação do TMI em pacientes com CCC não proporcionou significativas repercussões hemodinâmicas e pode ser considerada uma estratégia terapêutica segura de ser aplicada em pacientes com CCC. Por outro lado, uma maior percepção de esforço foi observada no protocolo de endurance, provavelmente associada à maior duração do exercício. Dado que os benefícios do TMI em outras cardiopatias já se encontram bem descritos na literatura, estudos que avaliem a eficácia dessa estratégia terapêutica na CCC devem ser estimulados.

REFERÊNCIAS

- Abad, C.C.C. et al. Efeito do Exercício Aeróbico e Resistido no Controle Autonômico e nas Variáveis Hemodinâmicas de Jovens Saudáveis. *Rev. bras. Educ. Fís. Esporte*, Vol.24, n.4, p.535-44, 2010.
- Abreu, R.M. et al. Effects of Inspiratory Muscle Training on Cardiovascular Autonomic Control: A Systematic Review. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, Vol.208, p.29-35, 2017.
- American Thoracic Society/European Respiratory S. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*, Vol.166, n.4, p.518-624, 2002.
- Andrade, J.P. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia IDLApoDeTdCC. [I Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas cardiomyopathy]. *Arq. Bras. Cardiol.*, Vol.97, p.1-48, 2011.
- Bellini, A.J. et al. I Consenso Nacional de Reabilitação Cardiovascular. *Arq. Bras. Cardiol.*, Vol.69, n. 4, p.267-291, 1997.
- Bocchi, E.A. et al. Updating of the Brazilian Guideline for Chronic Heart Failure. *Arq. Bras. Cardiol.*, Vol.98, n.1, p.1-33, 2012.
- Bocchi, E.A. et. al. Chronic Chagas Heart Disease Management: From Etiology to Cardiomyopathy Treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.*, Vol. 70, n.12, p. 1510-1524, 2017.
- Borile, S. Cardiovascular responses to acute inspiratory muscle exercise in patients with hypertensive cardiomyopathy or chagasic cardiomyopathy: University of São Paulo; 2010.
- Bosnak-Guclu, M. et al. Effects of Inspiratory Muscle Training in Patients With Heart Failure. *Respiratory Medicine*, Vol 105, n.11, p. 1671-1681, 2011.
- Brito, B.O.F.; Ribeiro, A.L.P. Electrocardiogram in Chagas Disease. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, Vol. 51, n.5, p.570-577, 2018.
- Cahalin, L.P. et al. Inspiratory Muscle Training in Heart Disease and Heart Failure: A Review of de the Literature With a Focus on Method of Training and Outcomes. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.*, Vol.11, n.2, p.161-77, 2013.
- Castro, R.R.T. et al. Diretriz de Reabilitação Cardíaca. *Arq. Bras. Cardiol.*, Vol.84, n.5, p.431-440, 2005.
- Carvalho, V.O.; Bocchi, E.A.; Guimaraes, G.V. The Borg Scale as an Important Tool of Self-monitoring and Self-regulation of Exercise Prescription in Heart Failure Patients During Hydrotherapy. A randomized Blinded Controlled Trial. *Circ. J.*, Vol.73, n.10, p.1871-1876, 2009.

Carvalho, V.O. et al. Hemodynamic Response in One Session of Strength Exercise With and Without Electrostimulation in Heart Failure Patients: A Randomized Controlled Trial. *Cardiol. J.*, Vol.18, n.1 , p.39-46, 2011.

Castinheiras-Neto, A.G.; Costa-Filho, I.R.; Farinatti, P.T.V. Respostas Cardiovasculares ao Exercício Resistido são Afetadas Pela Carga e Intervalos Entre Séries. *Arq. Bras. Cardiol.*, Vol.95, n.4, p.493-501, 2010.

Charususin, N. et al. Randomised Controlled Trial of Adjunctive Inspiratory Muscle Training for Patients With COPD. *Thorax*, Vol.73, n. 10, p.900-901, 2018.

Costa. H.S. et al. Inspiratory Muscle Weakness in Patients With Chagas Heart Disease: Echocardiographic and Functional Predictors. *I.J.C. Metabolic & Endocrine*, Vol.14, n.2017, p.21-25, 2017.

Coura, J.R.; Dias J.C.P. Epidemiology Control and Surveillance of Chagas Disease – 100 Years After its Discovery. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, Vol.104, n.1, p.31-40, 2009.

Coura, J.R. The Main Sceneries of Chagas Disease Transmission the Vectors, Blood and Oral Transmission – A Comprehensive Review. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, Vol.110, n.3, p.277-282, 2015.

De Faria, C.A.C. et al. Effect of Different Modalities of Inspiratory Muscle Training as an Add-on to Conventional Treatment of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Trials*, Vol.20, n.1, p. 231, 2019.

Dias J.C. et al. 2 nd Brazilian Consensus on Chagas Disease, 2015. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, Vol.49, n.1, p.3-60, 2016.

Diaz, A. et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging Evidence of Edema in Chronic Chagasic Cardiomyopathy. *Cardiology Research and Practice*, Vol.2019, n.6, p.1-8, 2019.

Echeverria, L.E.; Morillo, C.A. American Trypanosomiasis (Chagas disease). *Infectious Disease Clinics of North America*, Vol.33, n.1, p.119-134, 2019.

Ferreira, I.L.M.; Silva, T.P.T. Transmission Elimination of Chagas' Disease by *Triatoma Infestans* in Brazil: An Historical Fact. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, Vol.39, n.5, p.507-59, 2006.

Freitas, H.F.G. et al. Risk Stratification in a Brazilian Hospital – Base Cohort of 1220 Outpatients With Heart Failure: Role of Chagas Heart Disease. *International Journal of Cardiology*, Vol.102, n.2, p.239-247, 2005.

Galloza, J.; Castillo, B.; Micheo, W. Benefits of Exercise in the Older Population. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, Vol.28, n.4, p.659-669, 2017.

Garbes, C.E. et al. Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory, Musculoskeletal, and Neuromotor Fitness in Apparently Healthy

Adults: Guidance for Prescribing Exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.*, Vol.43, n.7, p.1334-1359, 2011.

Gjovaag, T.F; Mirtaheri, P.; Simon, K.; Berdal, G.; Tuchel, I.; Westlie, T.; Bruusgaard, K.A.; Nilsson, B.B.; Hisdal, J. Hemodynamic Responses to Resistance Exercise in Patients with Coronary Artery Disease. *Am. Coll. Sports Med.*, Vol. 48, n.4, p.581-588, 2016.

Gonçalves, A.C.C.P. et al. Resistance Exercise in Heart Disease. *Fisioter. Mov.*, Vol. 25, n.1, p. 195-205, 2012.

Guimaraes, G.V. et al. Pilates in Heart Failure Patients: A Randomized Controlled Pilot Trial. *Cardiovasc. Ther.*, Vol.30, n.6, p.351-356, 2012.

Henao-Martínez, A.F. et al. Duration and Determinants of Chagas Latency: An Etiology and Risk Systematic Review Protocol. *JB I Database of Systematic Reviews and Implementation Reports*, Vol.17, n.10, p.2122-2128, 2019.

Illi, S.; Held, U.; Frank, I.; Spengler, C. Effect of Respiratory Muscle Training on Exercise Performance in Healthy Individuals. *Sports Medicine*, Vol.42, n.8, p.707-724, 2012.

Jing Wu, B.S.N.; Li Kuang, B.S.N.; Lijuan Fu, M.B.A. Effects of Inspiratory Muscle Training in Chronic Heart Failure Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Congenit Heart Dis.*, Vol.13, n2, p.194-202, 2018.

Keteyian, S.J. et al. Clinical Role of Exercise Training in the Mangement of Patients with Chronic Heart Failure. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, Vol.30, n.2, p. 67-76, 2010.

Kurzaj, M. et al. Can Inspiratory Muscle Training Improve Exercise Tolerance and Lower Limb Function After Myocardial Infarction? *Med. Sci. Monit.*, Vol.25, p.5159-5169, 2019.

Lamotte, M. et al. Acute Cardiovascular Response to Resistance Training During Cardic rehabilitation: Effect of Repetition Speed and Periods. *The European Society of Cardiology*, Vol.17, n.3, p.329-336, 2010

Laughlin, M.H. Cardiovascular Response to Exercise. *Advances in Physiology Education*, Vol.22, n.1, p.S244-S259, 1999.

Lavie, C.J. et al. Exercise and the Cardiovascular System Clinical Science and Cardiovascular Outcomes. *Exercise and the Cardiovascular System Circulation Research*, Vol.117, n.2, p.207-219, 2015.

Lima, M.M. et al. A randomized trial of the effects of exercise training in Chagas cardiomyopathy. *Eur. J. Heart. Fail.*, Vol. 12, p.866-873, 2010.

Luan, X. et al. Exercise as a Prescription for Patients With Various Disease. *Journal of Sport and Health Sciences*, Vol.8, n.5, p.422-441, 2019.

Machado, G.A. et al. Echocardiographic Study of the Coronary Sinus in the Indeterminate Form of Chagas Disease. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, Vol 51, n. 6, p. 827-830, 2018.

Marco, E. et al. High-Intensity Vs Sham Inspiratory Muscle Training in Patients With Chronic Heart Failure a Prospective Randomized Trial. *European Journal of Heart Failure*, Vol. 15, n. 8, p. 892-901, 2013.

Marin-Neto, J.A. et al. Pathogenesis of Chronic Chagas Heart Disease. *Circulation*, Vol.115, n.9, p. 1109-1123, 2007.

Mediano, M.F.F. et al. Comportamento Subagudo da Pressão Arterial após o Treinamento de Força em Hipotensos controlados. *Rev. Bras. Med. Esporte*, Vol.11, n.6, p. 337-340, 2005.

Mediano, M.F.F. et al. Cardiac Rehabilitation Program in Patients with Chagas Heart Failure: A Single-Arm Pilot Study. *Ver. Soc. Bras. Trop.*, Vol.49, n.3, p.319-328, 2016.

Mello, P.R. et al. Inspiratory Muscle Training Reduces Sympathetic Nervous Activity and Improves Inspiratory Muscle Weakness and Quality of Life in Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, Vol. 32, n.5, p. 255-261, 2012.

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*, Vol.17, n.1, p.433-443, 2016.

Milani, M. et al. Efeito do treinamento Físico Aeróbico em Coronariopatas Submetidos a um Programa de Reabilitação Cardiovascular. *Medicina*, Vol.40, n.3, p. 403-11, 2007.

Ministerio da Saude. Secretaria de Vigilancia em S. [Brazilian Consensus on Chagas disease]. *Rev Soc Bras Med Trop.*, Vol.38, n.3, p.7-29, 2005.

Moncayo, Á.; Silveira, A.C. Current Epidemiological Trends of Chagas Disease in Latin America and Future Challanges. *American Trypanosomiasis Chagas Disease*, Vol.2, n.1, p.59-88, 2017.

Moreno, A.M. et al. Intercostal and Forearm Muscle Deoxygenation During Respiratory Fatigue in Patients with Heart Failure: Potential Role of a Respiratory Muscle Metaboreflexo. *Brazilian Journal of Medical and Biological Reasearch*, Vol.47, n.11, p. 972-976, 2014.

Myers, J. Exercise and Cardiovascular Health. *American Heart Association*, Vol.107, n.1, p.e2-e5, 2003.

Nascimento, B.R. et al. Efeitos do Treinamento Físico Sobre a Variabilidade da Frequência Cardíaca na Cardiopatia Chagásica. *Arq. Bras. Cardiol.*, Vol.103, n.3, p.201-208, 2014.

Neto, M.G. et al. Combined Exercise and Inspiratory Muscle Training in Patients With Heart Failure a Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, Vol.36, n.6, p.395-401, 2016.

Nóbrega, A.C.L. The Subacute Effects of Exercise: Concept, Characteristics, and Clinical Implications. *Exerc.Sport. Sci. Rev.*, Vol.33, n.2, p.1-20, 2005.

Nóbrega, A.C.L. et al. Neural Regulation of Cardiovascular Response to Exercise: Role of Central Command and Periportal Afferents – Review Article. *BioMed Research*, Vol.2014, p.1-20, 2014.

Noman, F.F.; López-Vélez, R. Chagas Disease: Comments on The 2018 PAHO Guidelines for Diagnosis and Management. *Journal of Travel Medicine*, Vol 26, n. 7, p. 19-28, 2019.

Nunes, M.C.P. et. al. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, Vol.138, n.12, p.e169–e209, 2018.

Oca, M.M. et al. Exercise Performance and Skeletal Muscles in Patients with Advanced Chagas Disease. *Chest*, Vol.125, n.4, p. 1306-1314, 2004.

Perez-Molina, J.A.; Molina, I. Chagas Disease. *The Lancet*, Vol.391, n.10115, p.82-94, 2018.

Pereira, D.A. et al. Evaluation of the Inflammatory Response to Two Different Intensities of Exercise in Individuals with Heart Failure. *Inflammation*, Vol.35, n.2, p.509-515, 2012.

Pinckard, K.; Baskin, K.K.; Stanford, K.I. Effect of Exercise to Improve Cardiovascular Health. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, Vol.6, n.69, p.1-6, 2019.

Plentz, R.D.M. et al. Treinamento Muscular Inspiratório em Pacientes com Insuficiência Cardíaca: Metanálise de Estudos Randomizados. *Arq. Bras. Cardiol.*, Vol.99, n.2, p.762-771, 2012.

Polito, M.D., Farinatti, P.T.V., Considerações Sobre a Medida da Pressão Arterial em Exercícios Contra-resistência. *Ver. Bras. Med. Esporte*, Vol.9, n.1, p.1-9, 2003.

Polito, M.D. et al. Blood Pressure, heart Rate, and Rate-Pressure Product in Successive Resistance Training Sets With Different Rest Intervals. *Revista Portuguesa de Ciências do Desporto*, Vol.4, n.3, p.7-15, 2004.

Powers, S.K.; Howley, E.T. *Fisiologia do Exercício: Teoria e Aplicação ao Condicionamento e ao Desempenho*. 8-edição, Manole editora, 2014.

Rassi, A.Jr.; Marin, J.A.N.; Rassi, A. Chronic Chagas Cardiomyopathy: A Review of the Main Pathogenic Mechanisms and the Efficacy of a Etiological Treatment

Following the Benznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT) Trial. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Vol.112, n.3, p.224-235, 2017.

Ribeiro, J.P. et al. Respiratory Muscle Function and Exercise Intolerance in Heart Failure. Curr. Heart. Fail. Rep., Vol.6, n.2, p.95-101, 2009.

Ribeiro, A.L.P. Functional Capacity in Chagas Disease. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., Vol.51, n.4, p.413-414, 2018.

Roveda, F. et al. The Effects of Exercise Training on Sympathetic Neural Activation in Advanced Heart Failure. J. Am. Coll. Cardiol., Vol 42, n. 5, p. 854-860, 2003.

Saldanha, M.A. et al. Acute Effect of Resistance Exercise Performed at Different Intensities on the Hemodynamics of Normotensive Men. Motricidade, Vol.12, n.1, p. 60-68, 2016.

Sampaio, L.M.M. et al. Respiratory Muscle Strength in Asthmatic Patient Submitted by Respiratory Muscle Training and Physical Training. Rev. Fisioter. Univ., Vol.9, n.2, p.43-88, 2002.

Sangenis, L.H.C. et al. Chagas Disease Transmission by Consumption of Game Meat: Systematic Review. Rev. Bras. Epidemiol., Vol.19, n.4, p. 803-811, 2016.

Schil, D. et al. Chagas Heart Disease: A Rare Cause of Dilated Cardiomyopathy in Switzerland - Review Article. Cardiovascular Medicine, Vol.21, n.12, p. 316-321, 2018.

Shikanai-Yasuda, M.A.; Carvalho, N.B. Oral Transmission of Chagas Disease. Clin. Infect. Dis., Vol.54, n.6, p.845-52, 2012.

Simões, M.V. et al. Cardiopatia da Doença de Chagas. International Journal of Cardiovascular Sciences, Vol.31, n.2, p. 173-189, 2018.

Smart, N.A.; Giallauria, B.; Dieberg, A. - Efficacy of Inspiratory Muscle Training in Chronic Heart Failure Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. International Journal of Cardiology, Vol.167, n.4, p.1502-1507, 2013.

Soares, P.L.O.; da Silva, A.Q.G. Prescrição de exercícios para pacientes com cardiomiopatia chagásica: uma revisão sistemática. RBPFEEX - Revista Brasileira De Prescrição E Fisiologia Do Exercício, Vol. 13, n. 87, p.1220-1230, 2020.

Souza, D.S.M. et al. Anatomopathological Aspects of Acute Chagas Myocarditis by Oral Transmission. Arq. Bras. Cardiol., Vol.107, n.1, p.77-80, 2016.

Tanowitz, H.B. et al. Perspectives on Trypanosoma Cruzi-Induced Heart Disease (Chagas disease). Prog. Cardiovasc. Dis., Vol.51, n.6, p.524-39, 2009.

Umpierre, D.; Stein, R. Hemodynamic and Vascular Effects of Resistance . Arq. Bras. Cardiol., Vol. 89, n.4, p.256-262, 2007.

Velasco, A.; Morillo, C.A. Chagas Heart Disease: A Contemporary Review. *Journal of Nuclear Cardiology*. Published on line: 18 July, 2018. DOI: 10.1007/s12350-018-1361-1.

Weiner, P. et al. Inspiratory Muscle Training in Patient With Bronchial Asthma. *Chest*, Vol.102, n.5, p.1357-61, 1992.

Whyte, J.J.; Harold Laughlin, M. The Effects of Acute and Chronic Exercise on the Vasculare - Review. *Acta Physiol*, Vol.199, n.4, p.441-450, 2010.

Wilson, R.C.; Jones, P.W. A Comparison of the Visual Analogue Scale and Modified Borg Scale for the Measurement of Dyspnoea During Exercise. *Clin. Sci.*, Vol.76, n.3, p.277-282, 1989.

Anexo 1 Termo de consentimento livre e esclarecido aplicado aos pacientes

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto: Alterações hemodinâmicas agudas e subagudas em indivíduos com cardiopatia chagásica crônica submetidos a diferentes protocolos de treinamento muscular inspiratório – Ensaio clínico.

Pesquisadores responsáveis: Mauro Felipe Felix Mediano (Doutor em Ciências pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro; Chefe do Laboratório de Pesquisa Clínica em Doença de Chagas - INI/FIOCRUZ) e Aline Xavier Frota (Bacharel em Fisioterapia pelo IFRJ; Especialista em Cardiorrespiratória e Terapia intensiva; aluna do curso de Mestrado Profissional em Pesquisa clínica/ INI/ FIOCRUZ).

Prezado Participante.

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que tem como objetivo avaliar as respostas da pressão arterial, frequência cardíaca e duplo-produto (que é um valor que estima o esforço do coração através da frequência cardíaca e da pressão arterial) a dois diferentes protocolos de treinamento muscular respiratório. O treinamento muscular respiratório é uma técnica de fisioterapia que ajuda a fortalecer os músculos que auxiliam na respiração e essa técnica têm apresentado resultados positivos quanto à diminuição dos sintomas e melhora da qualidade de vida de indivíduos com diferentes comprometimentos clínicos, inclusive em indivíduos com algum tipo de cardiopatia. Porém, nada se tem descrito sobre os benefícios e/ou forma de aplicação da técnica em pessoas com doença de chagas, por isso a intenção do estudo em avaliar qual melhor protocolo a ser aplicado em pacientes como você, que tem a doença de chagas, visando melhorar o tratamento.

Você está sendo convidado porque tem diagnóstico de doença de chagas e é acompanhado pelo serviço de cardiologia do INI. Sua participação é voluntária, ou seja, não é obrigatória. Se você não desejar participar, não haverá nenhum tipo de constrangimento e você continuará recebendo o acompanhamento pelo serviço e tratamento adequado.

Como parte desse estudo você terá um encontro com a equipe de pesquisa. Nesse encontro será realizada uma entrevista para coleta de informações sobre você, como idade, sexo e histórico de doenças, além de anotar as medidas de peso, altura e circunferência abdominal. Após você irá realizar uma avaliação da força muscular respiratória através de um manovacuômetro digital. Esse procedimento é realizado apenas com a respiração. Posteriormente as avaliações iniciais, serão aplicados os protocolos de treinamento muscular respiratório propostos no estudo. Os dois protocolos serão aplicados de forma individualizada baseado na medida de força muscular respiratória aferida com a manovacuumetria.

Durante a realização dos protocolos você se manterá monitorizado para avaliação da frequência cardíaca e da pressão arterial. A pressão arterial será aferida com aparelho digital, onde o aparelho permanecerá conectado ao seu braço durante a realização de todo o exercício e a frequência cardíaca será monitorizada através de um

frequencímetro, que consiste em um relógio e uma faixa que ficará colocada no seu peito durante o exercício.

Nenhum procedimento invasivo será realizado durante todo o protocolo de intervenção com exercício.

Riscos e desconforto: O desconforto previsto com a realização deste estudo será o de possível cansaço durante a realização da técnica, taquicardia e/ou elevação da pressão arterial. Você será supervisionado por um profissional capacitado durante toda a realização do protocolo de exercício e assistido imediatamente em caso de intercorrência.

Sigilo: Os pesquisadores garantem que sua privacidade será respeitada, ou seja, seu nome ou qualquer outro dado que possa identificá-lo, será mantido em sigilo.

Garantia de recusa: Você pode se recusar a participar do estudo, ou retirar seu consentimento a qualquer momento sem precisar justificar, e não sofrerá qualquer prejuízo à assistência.

Benefício: Você não receberá nenhum benefício pessoal, mas o resultado do estudo pode trazer maior conhecimento sobre a aplicação da técnica em pacientes com doença de chagas, assim podendo colaborar com o melhor planejamento e qualidade ao atendimento prestado a essa população, no serviço de reabilitação cardíaca já existente.

Despesas e custos: Você não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa, como também não receberá nada pela participação.

Indenização: Em caso de danos ocorridos durante a pesquisa, você tem direito a indenização, sendo assegurado (a) por lei.

Assistência médica: Em caso de desconforto ou mal-estar durante a realização da pesquisa você está assegurado de receber a assistência médica necessária sem nenhum custo.

Resultados da pesquisa: ao término do estudo, os pesquisadores se comprometem a divulgar os resultados obtidos com essa pesquisa em seminários, eventos e revistas científicas.

A qualquer momento, você poderá conversar sobre qualquer dúvida que tiver a respeito deste estudo com os pesquisadores responsáveis **Aline Xavier (21) 99363-4430 e Mauro Mediano (21) 98521-0609.**

Após a concordância em participar, você assinará duas vias deste termo. Uma via ficará com a equipe da pesquisa e a outra com você.

Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa em seres humanos conforme Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e que foi aprovada pelo **Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)** do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI).

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é um grupo de pessoas que protege os interesses dos participantes de pesquisa e avalia a condução das pesquisas. Você também pode contatar o CEP para retirar dúvidas sobre seus direitos como participante deste estudo, no endereço: **INI/ Fiocruz, Avenida Brasil 4365 – Manginhos – Rio de Janeiro; telefone: (21) 3865-9585.**

Observação: Não assine esse termo se ainda tiver dúvida a respeito. Caso concorde em participar é necessário rubricar todas as páginas e assinar a última.

Consentimento Livre e Esclarecido

Eu concordo em participar da pesquisa. Declaro que recebi uma via deste termo de consentimento, e autorizo a realização da pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo.

Rio de Janeiro, _____ de _____ de 2019.

Assinatura do participante

Assinatura do pesquisador

Anexo 3 Escala de esforço percebido (Borg modificada)

ESCALA DE BORG ADAPTADA PERCEPÇÃO DE ESFORÇO		
0	REPOUSO	
1	DEMASIADO LEVE	
2	MUITO LEVE	
3	MUITO LEVE-LEVE	
4	LEVE	
5	LEVE-MODERADO	
6	MODERADO	
7	MODERADO-INTENSO	
8	INTENSO	
9	MUITO INTENSO	
10	EXAUSTIVO	

facebook.com/mulherexercicio.schutte

Anexo 4 Artigo a ser submetido para publicação em periódico internacional indexado

Acute and subacute hemodynamic responses and perception of effort in subjects with chronic Chagas cardiomyopathy submitted to different protocols of inspiratory muscle training: a cross-over clinical trial

Inspiratory training in Chagas cardiomyopathy

Aline Xavier Frota MSc¹, Fernanda de Souza Nogueira Sardinha Mendes PhD¹, Marcelo Carvalho Vieira MSc^{1,2}, Roberto Magalhães Saraiva MD PhD¹, Henrique Horta Veloso MD PhD¹, Gilberto Marcelo Sperandio da Silva PhD¹, Andréa Silvestre de Sousa MD PhD¹, Flavia Mazzoli da Rocha PhD¹, Henrique Silveira Costa PhD³, Luiz Fernando Rodrigues Junior PhD⁴, Mauro Felipe Felix Mediano PhD^{1,4}

¹ Evandro Chagas National Institute of Infectious Disease, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, RJ, Brazil; ² Center for Cardiology and Exercise, Aloysio de Castro State Institute of Cardiology, Rio de Janeiro, RJ, Brazil; ³ Physical Therapy Department, Federal University of Jequitinhonha and Mucuri Valleys, Diamantina, MG, Brazil; ⁴ Department of Research and Education, National Institute of Cardiology, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

Corresponding Author:

Mauro Felipe Felix Mediano

Evandro Chagas National Institute of Infectious Disease

Avenida Brasil, 4365 Zipcode 21040-900

Phone: +55 21 38659648

Abstract

Purpose: This study aimed to evaluate acute and subacute hemodynamic responses and perception of effort in individuals with CCC submitted to different IMT protocols.

Materials and methods: This was a randomized cross-over trial conducted on CCC subjects with systolic left ventricular dysfunction (< 45% left ventricular ejection fraction) without or with heart failure (stages B2 and C, respectively). Twenty-one participants performed two IMT protocols, one targeting muscle strength (SIMT; 3 x 10 repetitions; 60% maximal inspiratory pressure) and the other targeting endurance (EIMT; 3 x 20 repetitions; 30% maximal inspiratory pressure) with a 2-minute recovery between sets. SIMT and EIMT were performed on the same day with a 2-hour washout period. Measurements were taken at baseline, during and 60 minutes after IMT.

Results: No differences in hemodynamic variables were observed across protocols. The perception of effort increased in both protocols, with higher scores for the EIMT protocol ($\beta=+1.6$, $p=0.01$; $\beta=+1.1$, $p=0.02$; $\beta=+0.9$, $p=0.08$ for the 1st, 2nd and 3rd sets, respectively).

Conclusions: There were no differences in hemodynamic responses comparing SIMT and EIMT protocols in subjects with CCC. Despite the higher perception of effort during endurance protocol, both protocols can be considered a safe therapeutic strategy.

Key words: Chagas disease, respiratory muscle, heart failure, endurance training, strength training.

Introduction

Chagas disease is a lifelong neglected infectious condition caused by the protozoan parasite *Trypanosoma cruzi*, that affects approximately 8 million people worldwide and causes about 500,000 deaths per year[1,2]. The cardiac form, also known as chronic Chagas cardiomyopathy (CCC), is the most prevalent symptomatic clinical presentation of the disease that is characterized by chronic inflammation with intense deposition of fibrous tissue that can lead to dilated cardiomyopathy and heart failure (HF)[3,4]. The most frequent symptoms of CCC are fatigue and dyspnea, that lead to important functional limitations, negatively affecting activities of daily living[5].

Most subjects affected by CCC have important functional limitations, including inspiratory muscle weakness, especially those with HF[6,7]. Moreover, left ventricular ejection fraction seems to be positively correlated to maximum inspiratory muscle (MIP)[8]. In this setting, inspiratory muscle training (IMT) have been postulated as an

important non-pharmacological strategy indicated for those individuals with respiratory muscles weakness, improving pulmonary function, exercise tolerance, and quality of life in subjects with chronic HF from other etiologies[9-11]. Despite this, there is no consensus in the literature about the prescription parameters of IMT with regard to intensity, volume, and frequency of training[12]. Moreover, to our knowledge, no previous study has been published concerning the benefits, training prescription and limitations of IMT in CCC.

Considering that IMT is a resistance exercise for respiratory muscles and that no previous research in the literature described its hemodynamic responses in subjects with CCC, studies are needed to evaluate such responses to different IMT protocols in this population. Thus, the present study aimed to evaluate acute and subacute hemodynamic responses and perception of effort in individuals with CCC under two different IMT protocols.

Materials and methods

This was a randomized cross-over clinical trial with CCC subjects followed at the Chagas disease outpatient clinic of the Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases (INI/Fiocruz). The study was approved by the institutional ethics committee (CAAE 02109118.3.0000.5262) and all participants signed a written informed consent prior to the study. The trial was registered in the Brazilian Registry of Clinical Trials (RBR-6qw5sp).

Adult subjects (age ≥ 18 years) of both sexes who were followed at the INI cardiology outpatient clinic and diagnosed with Chagas disease (confirmed by at least two positive serological tests) and with systolic left ventricular dysfunction ($< 45\%$ left

ventricular ejection fraction measured by two-dimensional echocardiography) without or with heart failure (stages B2 and C, respectively) were recruited for the study[13]. Exclusions comprised those who were clinically decompensated and/or who had clinical limitations that would preclude IMT; had chronic lung disease, atrial fibrillation, or under a pacemaker rhythm; pregnant women; and those who regularly performed physical exercise (≥ 1 session per week in the last two months).

Sample size calculation was based on the study published by Gjovaag et al. [14] that evaluated hemodynamic responses to different resistance exercise protocols. The sample was calculated for the three main outcomes considered in the present study (heart rate, systolic and diastolic blood pressure) and the scenario that required the largest sample size was considered. Considering a α error of 5%, a β error of 10% and increasing the sample size by 20% due to possible losses to follow-up and refusals, a total of 20 individuals were required to carry out the present study.

Intervention and Assessment

Sociodemographic and clinical information such as age, sex, race, comorbidities, CCC stage, left ventricular ejection fraction (LVEF), and neurohormonal blockade drugs were obtained from medical records during the initial interview. Weight, height, and waist circumference were measured and body mass index was calculated (weight in kilograms divided by the square of height in meters). Hemodynamic variables [heart rate (HR) and blood pressure (BP)] were measured at rest after the patient was seated for at least 10 minutes in a quiet room. After the measurement of hemodynamic parameters at rest, assessment of inspiratory muscle strength was conducted by measuring the maximal inspiratory pressure (MIP) using a MDV300-U® digital

vacuum manometer (Globalmed, Brazil). Manovacuometry was performed according to the protocol of the American Thoracic Society and European Respiratory Society[15], and the maximum values measured in three maneuvers that varied by less than 20% were recorded[16].

Participants in the study were submitted to two different IMT protocols, one of them targeting endurance (EIMT) and the other targeting strength (SIMT)[17]. The order of implementation of the protocols was determined by randomization, and the intervention protocols took place on the same day, with a 2-hour recovery interval (washout period). In both protocols, hemodynamic variables were monitored immediately before exercise (baseline), during the execution of the exercise (1st, 2nd, and 3rd sets), and at 5, 10, 30, and 60 minutes after the end of the IMT protocol.

Systolic and diastolic BP were measured by the oscillometric method using an Omron® digital sphygmomanometer according to the protocol suggested by Polito and Farinatti [18], which advocates the beginning of the measurement during the last five repetitions of each sets. Mean arterial pressure (MAP) that indicates the average of arterial pressure throughout one cardiac cycle was calculated according to the following formula $MAP = DBP + 1/3(SBP - DBP)$ [19]. In addition, double product (DP) was calculated by multiplying HR by systolic BP. HR was monitored continuously using a Polar® cardiofrequencimeter. The modified Borg scale was used to evaluate the perception of effort before and after the IMT protocols [20].

Each patient performed the protocols individually in a quiet environment while comfortably sitting in a chair and being properly monitored. IMT was performed using a POWERBreathe classic® light load linear device. Three sets were performed for each protocol (EIMT and SIMT). The EIMT was performed using a 30% of MIP load determined by manovacuometry, with 20 repetitions and a 2-minute interval among

sets. The SIMT protocol was performed with a 60% of MIP load determined by manovacuometry, with 10 repetitions and a 2-minute interval among sets.

To assure the safety of the study participants, the following criteria were adopted for protocol interruption: the presence of arrhythmias and/or tachycardias, respiratory distress, and any clinical alteration during the IMT. Figure 1 presents a flowchart with a detailed description of the intervention protocol.

Statistical analysis

An exploratory data analysis consisted of calculating measures of central tendency (mean), frequency of the variables of interest, and measures of dispersion (standard deviation). The differences between the responses of HR, SBP, DBP, MAP, DP and Borg scale score in the different intervention protocols (EIMT and SIMT) were evaluated by linear mixed models, with the inclusion of the variables of time, protocol, and interaction term (time*protocol), which estimates the response rate of the outcome over time (term of interest). All analyses were performed using the Stata 13.0 software, with a significance level of $p < 0.05$.

Results

The flowchart of subjects included in the present study is depicted in figure 2. Among the 57 eligible subjects, 19 were excluded because they were in a pacemaker rhythm or presented with atrial fibrillation, 3 were excluded for participating regularly in physical exercise program, and 13 subjects refused to participate in the study. Among the 22 subjects who participated in the intervention protocol, one was excluded for

presenting with a fever condition during the washout period between EIMT and SIMT, leaving 21 subjects for data analysis.

The characteristics of the study subjects are shown in table 1. The mean age was 60.3 years (52.4% > 60 years). Most of subjects were male (57.1%) with a higher frequency of mulatto (52.4%). The frequency of CCC subjects classified as stage C was 66.8%, with a mean LVEF of 40.4%. The prevalence of hypertension was 57.1%. The mean MIP was -64.0 cmH₂O (minimum of -79.0 and a maximum of -134.0 cmH₂O). The majority of participants were receiving beta-blockers (95.2%; n=20), with 90% using angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers (57% losartan, 26% enalapril, 15% captopril), and 57% receiving an aldosterone antagonist (spironolactone).

Table 2 shows the mean values of HR, SBP, DBP, MAP, DP and Borg scale score at baseline, during the EIMT and SIMT protocols, and after 60 minutes recovery. No significant changes were observed for those variables during both IMT protocols, except for the perception of effort, which increased during the three sets in both protocols. This increase was significant during the 1st and 2nd sets (p-value for time = 0.01 in the 1st set, 0.02 in the 2nd set, and 0.07 in the 3rd set). The perception of effort reported by subjects during the EIMT protocol was higher compared to that reported during the SIMT protocol, with mean variations from baseline for EIMT and SIMT of 2.9 (\pm 1.9) and 1.4 (\pm 1.5) in the 1st set (p=0.01), 3.6 (\pm 2.4) and 2.6 (\pm 2.5) in the 2nd set (p=0.02), and 4.1 (\pm 2.7) and 3.3 (\pm 2.4) in the 3rd set (p=0.08), respectively. Individually, the EIMT protocol presented a maximum Borg scale value of 8 (out of 10) while the highest value during the SIMT protocol was 6, both occurring during the 3rd set.

Table 3 presents the response rate between protocols during the time (beta coefficient), using the SIMT protocol as the reference. The only variable that displayed different responses between the protocols was the Borg scale score, with higher values of perceived effort during all EIMT sets ($\beta=+1.6$, $p=0.01$; $\beta=+1.1$, $p=0.02$; $\beta=+0.9$, $p=0.08$ for the 1st, 2nd and 3rd sets, respectively); however, no differences between protocols were observed during the 60 minutes of recovery. Figure 3 shows the mean trajectories for the variables HR, SBP, DBP, MAP, DP and Borg scale score.

Discussion

The present study evaluated the pattern of hemodynamic variables (HR, BP, and DP) and perception of effort during and after two different IMT protocols in subjects with CCC. In general, no significant differences were observed for HR, SBP, DBP, MAP and DP during the EIMT and SIMT protocols compared to baseline values. However, there was an increase in the perceived effort assessed using the modified Borg scale in both protocols, with a higher variation observed for the EIMT protocol within the expected range for the effort. Our results, therefore, demonstrated that IMT was safe regardless of the protocol adopted.

Few studies assessed the acute and subacute hemodynamic responses to IMT, especially in subjects with CCC. Oliveira et al.[21] evaluated the hemodynamic changes associated to IMT in a single 30-minute session at a load of 30% of MIP in subjects with chronic kidney disease versus healthy individuals. As in the present study, there was no significant hemodynamic changes in both groups, despite the much longer duration of the IMT protocol implemented in the former study. Moreover, a study conducted by Ramos et al. [22] did not observe any significant variation for

hemodynamic variables (HR, SBP and DBP) among 21 elderly subjects submitted to two sets of 15 repetitions with a load of 30% MIP, reinforcing our findings. Conversely, a study conducted by Borile[23] evaluated the acute cardiovascular response to IMT for 10 continuous minutes at 30% of MIP in subjects with hypertension (n=27) or Chagas cardiomyopathy (n=9) and observed an increase in SBP, DBP, and HR during inspiratory exercise. In that study, all subjects presented significant weakness of the inspiratory muscles (< 70% of predicted MIP), and the smaller degree of inspiratory muscle strength in the baseline may have triggered a greater hemodynamic response as a result of a greater effort required to perform the exercise. In our study, the majority of subjects showed adequate levels of inspiratory muscle strength (52.4%) with MIP values above 70% of predicted value for age, which may explain the differences found.

Considering IMT as a resistance exercise for respiratory muscles, the results of Borile[23] are similar to those presented in a review study on the hemodynamic effects of resistance training[24], which demonstrated an elevation in HR, BP, and DP during resistance exercise training, especially in the last repetitions of the sets performed. The study by Gjokvaag et al.[14] compared the hemodynamic response of two different resistance training protocols for peripheral muscles, one protocol consisting of four repetitions maximum (RM) (average load of 38 kg) and another consisting of 15 RM (average load of 24 kg), and reported an increase in BP in both protocols. Furthermore, the increase in BP was larger during the 15-RM protocol, suggesting that the hemodynamic response to resistance training seems to be more associated to the time and magnitude of the exercise than to the applied load. Unlike the findings from Borile[23] and Gjokvaag et al.[14], our study did not reveal hemodynamic changes in BP and HR with the IMT protocols. These results may be due to the shorter exercise time and the lower muscle mass involved during IMT compared to peripheral muscle

exercises and/or the inclusion of subjects with CCC, whose severe cardiac impairment could dampen hemodynamic responses by the inability of the heart to overcome the increase in afterload caused by resistance exercise[25]. Furthermore, the vast majority of subjects included in our study (95.2%; n = 20) were using beta-blockers for the treatment of CCC, which may also explain the pattern of response for the hemodynamic variables. Moreover, none of the hemodynamic parameters decreased during the effort, indicating the safety of the proposed protocol.

Only the perception of effort, which was evaluated by the modified Borg scale score, showed significant variation in relation to the baseline in both protocols that was more pronounced during the EIMT protocol. Conversely, in patients with chronic kidney disease, Oliveira et al.[21] reported no significant changes in the perception of effort during the IMT protocol performed for 30 minutes with 30% of MIP. Zanoni et al.[26] found no significant difference in the perception of effort in smokers and non-smokers students submitted to five sets of 10 respiratory incursions at 80% of MIP. In elderly patients, Costa and Fernandes[27] assessed the perception of effort during resistance exercise training for peripheral muscles and suggest that higher loads corresponded to a greater perception of effort during exercise. These findings are in contrast to our results and others[14], in which exercise time led to a greater perception of effort than the applied load. In another study, Champagne et al.[28] evaluated the perception of effort in young and elderly males during isometric training using body weight as the load and observed that the perception of effort increased with the duration of the exercise. Heuser and Pincivero[29] evaluated the perception of effort during training of the lower limbs with repetitions up to fatigue and also observed a greater perception of effort with a larger number of repetitions. This later study is in agreement with the data obtained in the present study, where the perception of effort of subjects

was greater in the endurance protocol, which involved a lower load and a higher number of repetitions and consequently, more exercise time.

The present study has some limitations. The 2-hour washout period may have been insufficient to avoid the carry-over effect between the protocols. However, the order of implementation of the protocols was randomized, which minimizes the possibility of bias. Additionally, the BP was measured using an indirect method (oscillometric), reducing the accuracy of the measurement and directing the results to the null hypothesis. Nevertheless, the oscillometric method has been increasingly used in clinical practice, allowing greater clinical applicability of the data obtained in the present study.

In conclusion, the application of IMT in subjects with CCC did not cause significant hemodynamic repercussions and can be considered a safe therapeutic strategy in subjects with CCC. On the other hand, a greater perception of effort was observed in the endurance protocol, probably associated with longer exercise duration. Given that the benefits of IMT in other heart diseases are already well known, further studies are warranted to evaluate the efficacy of this therapeutic strategy in CCC subjects.

Acknowledgments

The authors thank the staffs of Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases for the support during the experimental protocol.

Disclosure statement

The authors declare no conflicts of interest related to this manuscript.

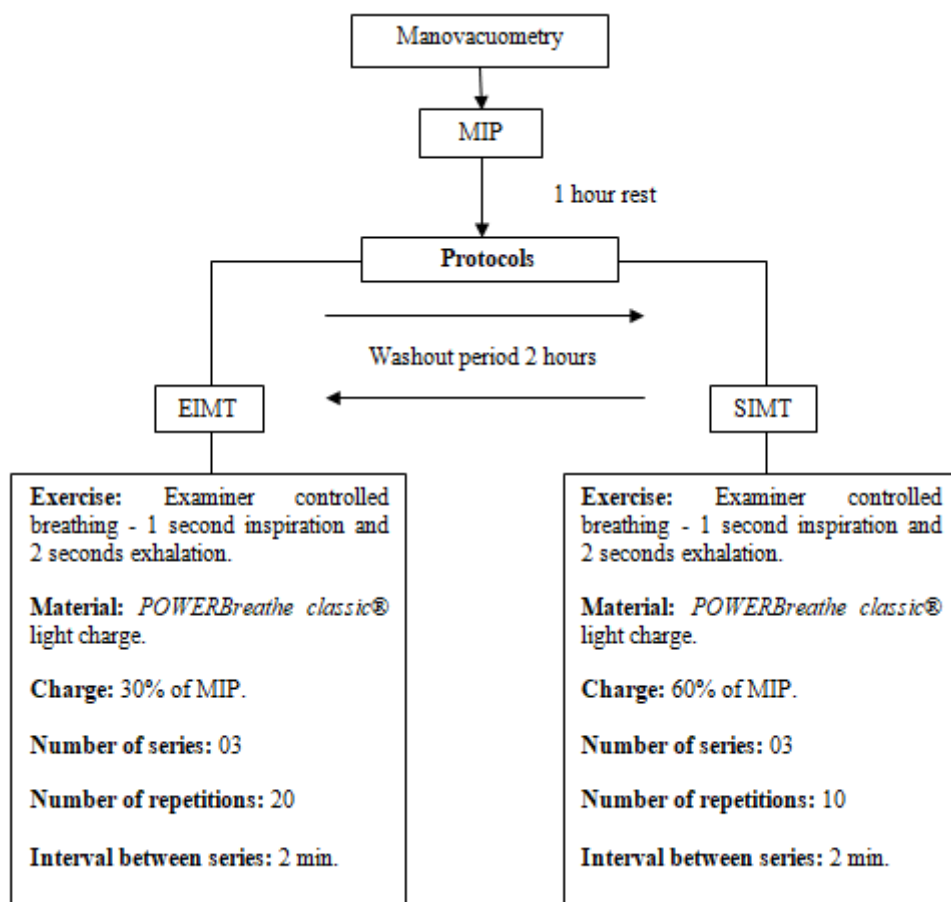
References

- [1] Lidani KCF, Andrade FA, Bavia L, Damasceno FS, Beltrame MH, Messias-Reason IJ, Sandri TL. Chagas Disease: From Discovery to a Worldwide Health Problem. *Front Public Health* 2019;7:166.
- [2] Perez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. *Lancet* 2018;391:82-94.
- [3] Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, Bern C, Bolger AF, Echeverria LE, Dutra WO, Gascon J, Morillo CA, Oliveira-Filho J and others. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2018;138:e169-e209.
- [4] Bocchi EA, Bestetti RB, Scanavacca MI, Cunha Neto E, Issa VS. Chronic Chagas Heart Disease Management: From Etiology to Cardiomyopathy Treatment. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1510-24.
- [5] Costa HS, Lima MMO, Costa F, Chaves AT, Nunes MCP, Figueiredo PHS, Rocha M. Reduced functional capacity in patients with Chagas disease: a systematic review with meta-analysis. *Rev Soc Bras Med Trop* 2018;51:421-6.
- [6] Baiao EA, Costa Rocha MO, Lima MM, Beloti FR, Pereira DA, Parreira VF, Ribeiro AL, Britto RR. Respiratory function and functional capacity in Chagas cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2013;168:5059-61.
- [7] Vieira FC, de Melo Marinho PE, Brandao DC, Barbosae e Silva O. Respiratory muscle strength, the six-minute walk test and quality of life in Chagas cardiomyopathy. *Physiother Res Int* 2014;19:8-15.
- [8] Costa HS, Lima MMO, Nunes MCP, Sousa GR, Almeida FR, Figueiredo PHS, Rocha MOC. Inspiratory muscle weakness in patients with Chagas heart disease: Echocardiographic and functional predictors. *IJC Metabolic & Endocrine* 2017;14:21-5.
- [9] Wu J, Kuang L, Fu L. Effects of inspiratory muscle training in chronic heart failure patients: A systematic review and meta-analysis. *Congenit Heart Dis* 2018;13:194-202.
- [10] Ribeiro JP, Chiappa GR, Neder JA, Frankenstein L. Respiratory muscle function and exercise intolerance in heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2009;6:95-101.

- [11] Smart NA, Giallauria F, Dieberg G. Efficacy of inspiratory muscle training in chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;167:1502-7.
- [12] Cahalin LP, Arena R, Guazzi M, Myers J, Cipriano G, Chiappa G, Lavie CJ, Forman DE. Inspiratory muscle training in heart disease and heart failure: a review of the literature with a focus on method of training and outcomes. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013;11:161-77.
- [13] Dias JC, Ramos AN, Jr., Gontijo ED, Luquetti A, Shikanai-Yasuda MA, Coura JR, Torres RM, Melo JR, Almeida EA, Oliveira W, Jr. and others. 2nd Brazilian Consensus on Chagas Disease, 2015. *Rev Soc Bras Med Trop* 2016;49Suppl 1:3-60.
- [14] Gjovaag TF, Mirtaheri P, Simon K, Berdal G, Tuchel I, Westlie T, Bruusgaard KA, Nilsson BB, Hisdal J. Hemodynamic Responses to Resistance Exercise in Patients with Coronary Artery Disease. *Med Sci Sports Exerc* 2016;48:581-8.
- [15] American Thoracic Society/European Respiratory S. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:518-624.
- [16] Caruso P, Albuquerque AL, Santana PV, Cardenas LZ, Ferreira JG, Prina E, Trevizan PF, Pereira MC, Iamonti V, Pletsch R and others. Diagnostic methods to assess inspiratory and expiratory muscle strength. *J Bras Pneumol* 2015;41:110-23.
- [17] Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, Nieman DC, Swain DP, American College of Sports M. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:1334-59.
- [18] Polito MD, Farinatti PTV. Considerations on blood pressure assessment during resistive exercise. *Rev Bras Med Esporte* 2003;9:1-9.
- [19] DeMers D, Wachs D. Physiology, Mean Arterial Pressure. StatPearls. Treasure Island (FL)2020.
- [20] Borg G. Psychophysical scaling with applications in physical work and the perception of exertion. *Scand J Work Environ Health* 1990;16 Suppl 1:55-8.

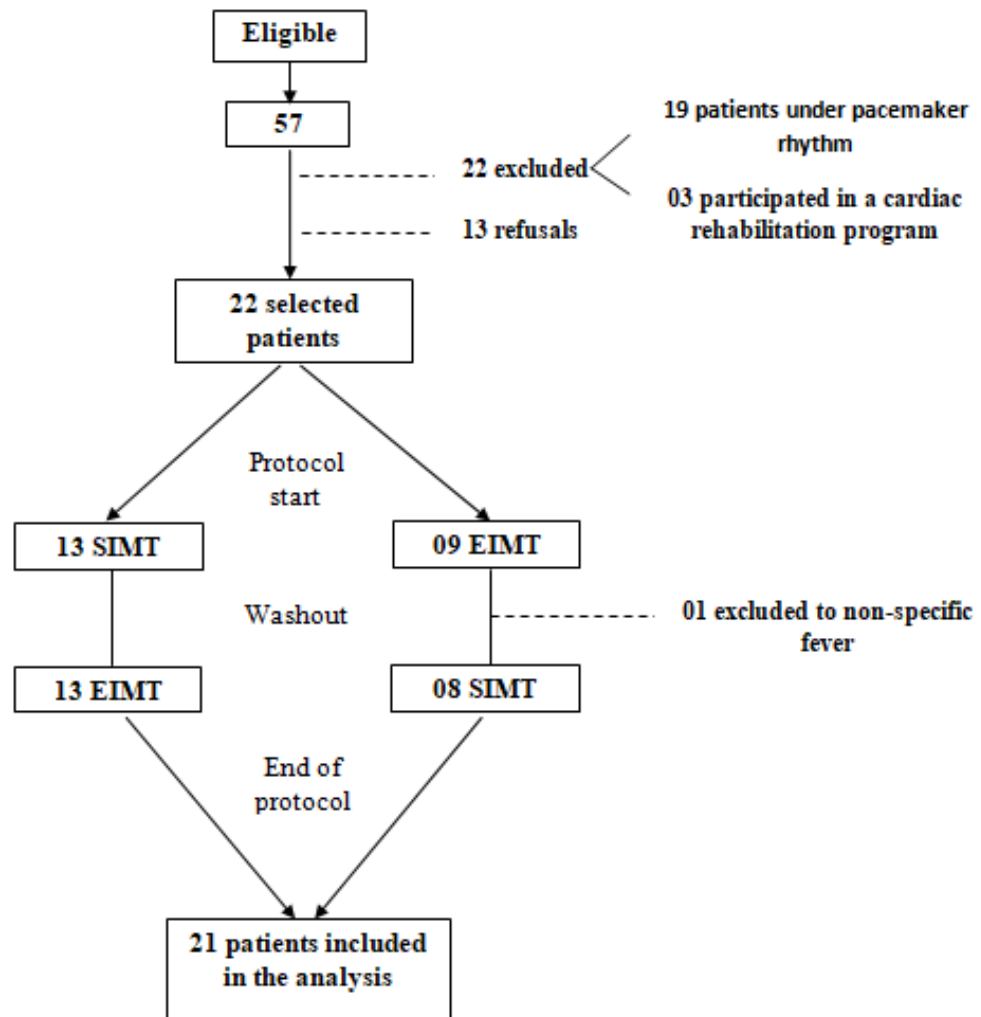
- [21] Oliveira LD, Schneider J, Winkelmann ER. Acute effects in a inspiratory muscle training session: individuals with chronic kidney disease vs healthy. *Rev Pesq Fisiot* 2017;7:13-9.
- [22] Ramos PS, Da Costa Da Silva B, Gomes Da Silva LO, Araujo CG. Acute hemodynamic and electrocardiographic responses to a session of inspiratory muscle training in cardiopulmonary rehabilitation. *Eur J Phys Rehabil Med* 2015;51:773-9.
- [23] Borile S. Cardiovascular responses to acute inspiratory muscle exercise in patients with hypertensive cardiomyopathy or chagasic cardiomyopathy: University of São Paulo; 2010.
- [24] Umpierre D, Stein R. Hemodynamic and vascular effects of resistance training: implications for cardiovascular disease. *Arq Bras Cardiol* 2007;89:256-62.
- [25] Williams MA, Haskell WL, Ades PA, Amsterdam EA, Bittner V, Franklin BA, Gulanick M, Laing ST, Stewart KJ, American Heart Association Council on Clinical C and others. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2007;116:572-84.
- [26] Zanoni CT, Rodrigues CMC, Mariano D, Suzan ABBM, Boaventura LC, Galvão F. Inspiratory muscle training effects in smokers and nonsmokers university students. *Fisioterapia e Pesquisa* 2012;19:147-52.
- [27] Costa A, Fernandes C. Using Rating of Perceived Exertion to Monitoring Exercise Intensity During Resistance Training in Elderly Motricidade 2007;3:37-46.
- [28] Champagne A, Descarreaux M, Lafond D. Comparison between elderly and young males' lumbopelvic extensor muscle endurance assessed during a clinical isometric back extension test. *J Manipulative Physiol Ther* 2009;32:521-6.
- [29] Heuser M, Pincivero D. The effects of stretching on knee flexor fatigue and perceived exertion. *J Sports Sci* 2010;28:219-26.

Figure 1: Flowchart of intervention protocol (EIMT and SIMT).



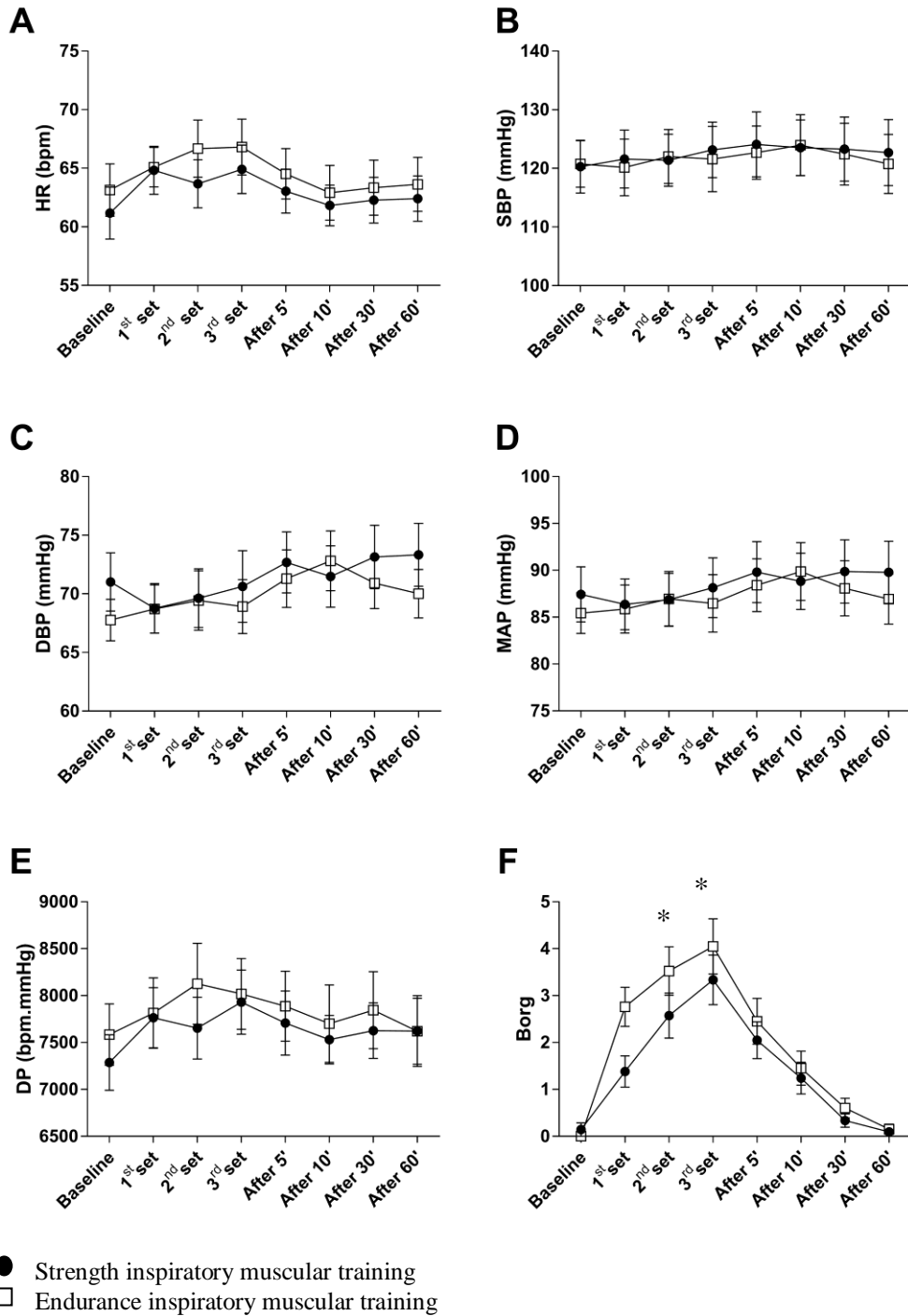
IPmax – maximal inspiratory pressure; EIMT – endurance inspiratory muscular training; SIMT - strength inspiratory muscular training; Min. – Minutes.

Figure 2: Flowchart of patients included in the study.



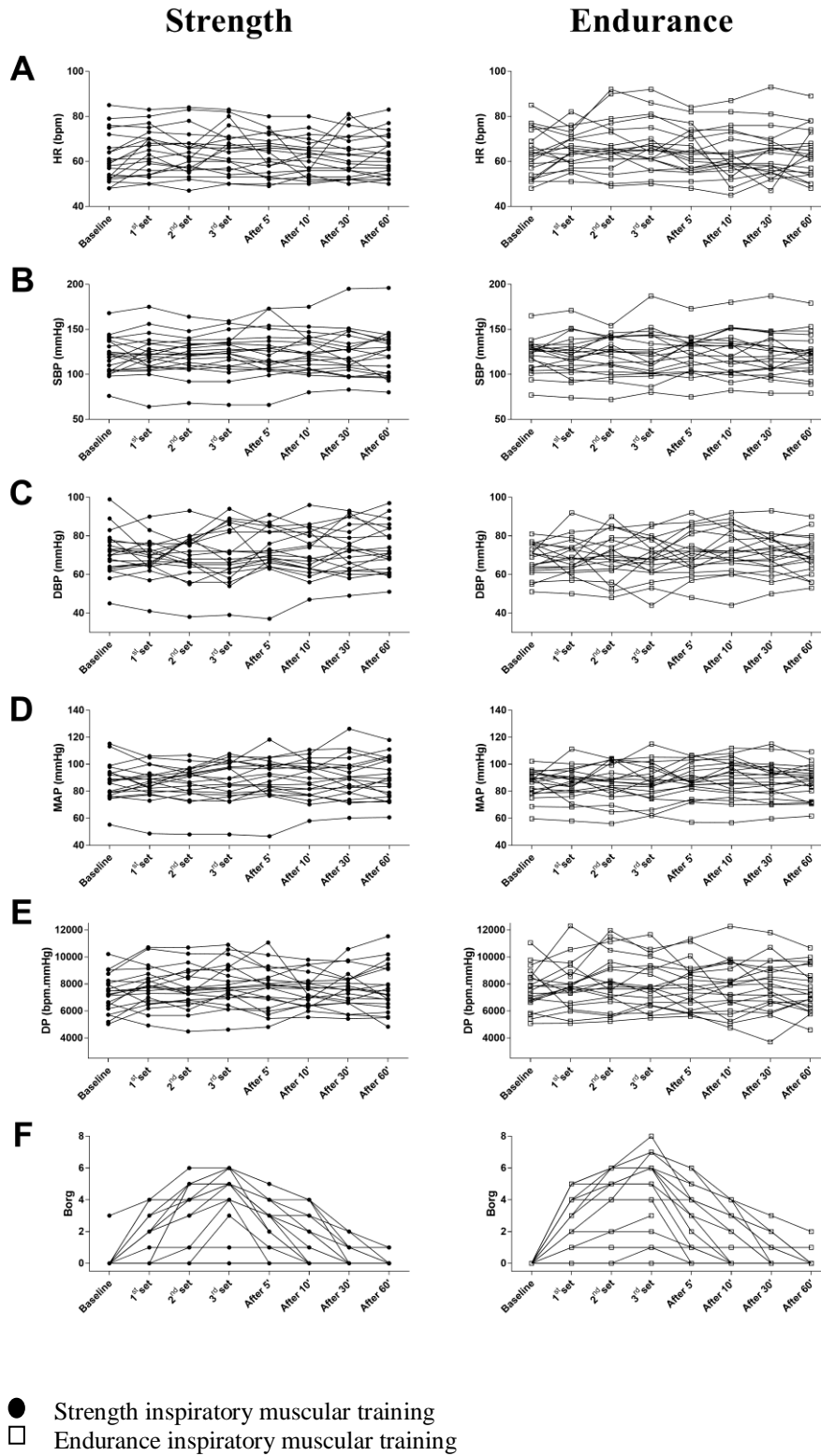
SIMT - strength inspiratory muscular training; EIMT – endurance inspiratory muscular training.

Figure 3: Mean trajectories for EIMT and SIMT protocols (n=21).



A- heart rate (HR); B - systolic blood pressure (SBP); C - diastolic blood pressure (DBP); D - mean arterial pressure (MAP); E - double product (DP); F – scale Borg.

Figure 4: Mean trajectories for EIMT and SIMT protocols (n=21).



A- heart rate (HR); B - systolic blood pressure (SBP); C - diastolic blood pressure (DBP); D - mean arterial pressure (MAP); E - double product (DP); F – scale Borg.

Table 1. Characteristics of participants included in the study (n=21).

Variables	Mean (\pm standard deviation) or Number of observations (%)
Age (Years)	60.3 (\pm 11.9)
Male sex	12 (57.1)
Race	
White	9 (42.8)
Black	1 (4.8)
Mulatto	11 (52.4)
Weight (Kg)	70.5 (\pm 10.5)
Height (meters)	1.62 (\pm 0.1)
BMI (kg/m ²)	27.0 (\pm 3.4)
Waist circumference (cm)	83.2 (\pm 13.6)
Chagas disease classification (%)	
B2	7 (33.3)
C	14 (66.7)
Rest SBP (mmHg)	116.4 (\pm 21.7)
Rest DBP (mmHg)	67.5 (\pm 11.5)
Rest heart rate (bpm)	60.05 (\pm 11.2)
Hypertension diagnosis (%)	12 (57.1)
MIP (cmH ₂ O)	- 63.95 (\pm 31.6)
Endurance protocol load (cm H ₂ O)	18.1 (\pm 9.3)
Strength protocol load (cm H ₂ O)	39.5 (\pm 19.1)
LVEF (% , Simpson method)	40.4 (\pm 10.1)
Medication (%)	
Beta-blockers	20 (95.2)
Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers	19 (90.0)
Aldosterone antagonist	12 (57.0)

BMI – body mass index; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; IPmax – maximal inspiratory pressure.

Table 2 – Hemodynamic responses to endurance and strength inspiratory muscle training among participants included in the study (n=21).

Variables	Endurance Protocol							
	Before	After 1 st set	After 2 nd set	After 3 rd set	5 minutes after protocol	10 minutes after protocol	30 minutes after protocol	60 minutes after protocol
HR (bpm)	63.1 (± 10.2)	65.1 (± 7.7)	66.7 (± 11.1)	66.8 (± 11.0)	64.5 (± 10.0)	62.9 (± 10.7)	63.3 (± 10.8)	63.6 (± 10.5)
SBP (mmHg)	120.8 (± 18.3)	120.1 (± 22.1)	122.0 (± 21.1)	121.6 (± 25.5)	122.7 (± 20.8)	123.9 (± 23.9)	122.4 (± 24.1)	120.7 (± 23.1)
DBP (mmHg)	67.7 (± 8.1)	68.7 (± 9.4)	69.4 (± 11.6)	68.9 (± 10.6)	71.3 (± 11.2)	72.8 (± 11.7)	70.9 (± 10.0)	70.0 (± 9.5)
MAP (mmHg)	87.4 (± 13.4)	86.3 (± 36.0)	86.9 (± 12.8)	88.1 (± 14.6)	89.8 (± 14.9)	88.8 (± 13.7)	89.8 (± 15.5)	89.8 (± 15.2)
DP	7585.0 (± 1499.1)	7813.1 (± 1719.8)	8125.6 (± 1974.5)	8017.4 (± 1732.1)	7886.1 (± 1706.4)	7701.5 (± 1892.8)	7845.1 (± 1882.7)	7619.8 (± 1611.3)
BORG	0.0 (0.0)	2.9 (± 1.9)	3.6 (± 2.3)	4.1 (± 2.7)	2.5 (± 2.1)	1.5 (± 1.6)	0.6 (± 0.9)	0.1 (± 0.5)
	Strength Protocol							
HR (bpm)	61.3 (± 10.7)	65.6 (± 9.9)	63.5 (± 9.8)	64.9 (± 9.9)	62.9 (± 9.9)	61.7 (± 8.3)	62.2 (± 9.3)	62.5 (± 9.3)
SBP (mmHg)	120.3 (± 20.7)	121.6 (± 22.6)	121.4 (± 20.3)	123.1 (± 21.7)	124.1 (± 25.3)	123.5 (± 21.7)	123.3 (± 25.0)	122.6 (± 25.9)
DBP (mmHg)	71 (± 11.5)	68.8 (± 9.8)	69.6 (± 11.5)	70.6 (± 13.9)	72.7 (± 11.9)	71.5 (± 12.0)	73.1 (± 12.4)	73.3 (± 12.3)
MAP (mmHg)	85.4 (± 9.9)	85.8 (± 11.8)	86.9 (± 13.4)	86.4 (± 14.0)	88.4 (± 12.9)	89.8 (± 14.1)	88.1 (± 13.5)	86.9 (± 12.2)
DP	7300.7 (± 1352.8)	7763.4 (± 1470.0)	7652.7 (± 1509.0)	7929.3 (± 1572.7)	7706.9 (± 1567.1)	7530.6 (± 1189.2)	7626.9 (± 1359.6)	7621.0 (± 1728.8)
BORG	0.14 (± 0.65)	1.39 (± 1.5)	2.6 (± 2.2)	3.3 (± 2.4)	2.0 (± 1.8)	1.2 (± 1.5)	0.3 (± 0.6)	0.3 (± 0.6)

HR- heart rate; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; DP- double product

Table 3: Beta values and 95% confidence interval for hemodynamic responses in inspiratory strength and endurance muscle training protocols (n=21)

Variables	After 1 st set	After 2 nd set	After 3 th set	5 minutes after protocol	10 minutes after protocol	30 minutes after protocol	60 minutes after protocol
	β (95% CI) <i>p-value</i>						
HR (bpm)	-1.4 (-5.6 to +2.8) <i>0.51</i>	+1.3 (-2.9 to +5.5) <i>0.53</i>	+1.9 (-4.1 to +4.1) <i>1.00</i>	-0.2 (-4.4 to +3.9) <i>0.91</i>	-0.61 (-4.8 to +3.5) <i>0.77</i>	-0.76 (-4.9 to +3.4) <i>0.72</i>	-0.71 (-4.9 to +3.5) <i>0.73</i>
SBP (mmHg)	-1.9 (-9.1 to +5.3) <i>0.60</i>	+0.1 (-7.1 to +7.4) <i>0.96</i>	-2.0 (-9.3 to +5.2) <i>0.58</i>	-1.9 (-9.1 to +5.3) <i>0.60</i>	-0.0 (-7.3 to +7.2) <i>0.99</i>	-1.3 (-8.5 to +5.9) <i>0.71</i>	-2.3 (-9.6 to +4.8) <i>0.52</i>
DBP (mmHg)	+3.1 (-2.4 to +8.7) <i>0.26</i>	+3.0 (-2.5 to +8.6) <i>0.28</i>	+1.5 (-4.0 to +7.1) <i>0.59</i>	+1.8 (-3.7 to +7.4) <i>0.51</i>	+4.6 (-1.0 to +10.1) <i>0.10</i>	+1 (-4.6 a +6,7) <i>0,72</i>	-0.1 (-5.7 to +5.5) <i>0.97</i>
DP	-248.6 (-900.4 to +403.3) <i>0.45</i>	+174 (-477.3 to +826.4) <i>0.60</i>	-210 (-862.1 to +441.6) <i>0.52</i>	-119.0 (-770.9 to +532.8) <i>0.72</i>	-127.4 (-779.2 to +524.4) <i>0.70</i>	-80.1 (-732.0 to +571.7) <i>0.80</i>	-299.5 (-951.3 to +352.4) <i>0.36</i>
BORG	+1.6 (+0.6 to +2.6) <i>0.001</i>	+1.1 (+0.1 to 2.1) <i>0.02</i>	+0.9 (-0.1 to +1.9) <i>0.07</i>	+0.6 (-0.3 to +1.6) <i>0.22</i>	+0.3 (-0.6 to +1.3) <i>0.45</i>	+0.3 (-0.6 to +1.3) <i>0.45</i>	+0.1 (-0.8 to +1.1) <i>0.71</i>

HR- heart rate; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; DP- double product