

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina
Tropical

Vitória Louise Teixeira e Silva

INFLUÊNCIA DO TREINAMENTO DE FORÇA NA ATIVIDADE DA
ESFINGOMIELINASE ÁCIDA E DA INFLAMAÇÃO NA INFECÇÃO
EXPERIMENTAL POR *Trypanosoma cruzi*

Belo Horizonte
2026

Vitória Louise Teixeira e Silva

**INFLUÊNCIA DO TREINAMENTO DE FORÇA NA ATIVIDADE DA
ESFINGOMIELINASE ÁCIDA E DA INFLAMAÇÃO NA INFECÇÃO
EXPERIMENTAL POR *Trypanosoma cruzi***

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. André Talvani

Coorientador: Prof. Kelerson M. C. Pinto

Belo Horizonte
2026

Silva, Vítória Louise Teixeira e.
S586i Influência do treinamento de força na atividade da esfingomielinase ácida e da inflamação na infecção experimental por *Trypanosoma cruzi* [recurso eletrônico] / Vítória Louise Teixeira e Silva. - - Belo Horizonte: 2026.

85 f.: il. Formato: PDF.

Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador: André Talvani Pedrosa da Silva. Coorientador:

Kelson Mauro de Castro Pinto.

Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.

Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. *Trypanosoma cruzi*. 2. Treinamento Resistido. 3. Inflamação. 4. Doença de Chagas. 5. Dissertação Acadêmica. I. Silva, André Talvani Pedrosa da. II. Pinto, Kelson Mauro de Castro. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WC 705



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL
ATA DE DEFESA DE TESE

Aos vinte dias do mês de março de dois mil e vinte e seis (20/03/2026), às 14:00 (quatorze) horas, por videoconferência pela plataforma GOOGLE MEET (<https://meet.google.com/nzg-cbgw-ghw>), realizou-se a sessão pública para a 247ª defesa de tese de **VITÓRIA LOUISE TEIXEIRA E SILVA**, número de registro 2022662290, graduada no curso de EDUCAÇÃO FÍSICA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL. A presidência da sessão coube ao professor **ANDRÉ TALVANI PEDROSA DA SILVA**, orientador. Inicialmente, o presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: **PROF. ANDRÉ TALVANI PEDROSA DA SILVA - ORIENTADOR (UFOP)**, **PROF. KELERSON MAURO DE CASTRO PINTO – COORIENTADOR (UFOP)**, **PROF. SANDRO FERNANDES DA SILVA (UFLA)**, **PROF. EMERSON CRUZ DE OLIVEIRA (UFOP)**, **PROFA. ANA PAULA DE JESUS MENEZES (INSTITUTO BUTANTAN)**, **PROFA. PRISCILLA VILELA DOS SANTOS (UFJF)**. Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua **Tese de Doutorado**, intitulada: **"Influência do treinamento de força na atividade da esfingomielinase ácida e da inflamação na infecção experimental por Trypanosoma cruzi"**. Seguiu-se a arguição pelos examinadores e, logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público, e decidiu considerar a tese **APROVADA**. O resultado final foi comunicado publicamente à candidata e ao público, pelo presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o presidente encerrou a sessão, sendo lavrada a presente ata que, depois de lida e aprovada, foi assinada eletronicamente por todos os membros titulares da Comissão Examinadora presente através do SEI (Sistema Eletrônico de Informações) do Governo Federal.

Belo Horizonte, 20 de março de 2026.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Andre Talvani Pedrosa da Silva, Usuário Externo**, em 23/03/2026, às 10:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ana Paula de Jesus Menezes, Usuária Externa**, em 23/03/2026, às 10:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Priscilla Vilela dos Santos, Usuária Externa**, em 23/03/2026, às 14:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sandro Fernandes da Silva, Usuário Externo**, em 23/03/2026, às 14:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Emerson Cruz de Oliveira, Usuário Externo**, em 24/03/2026, às 14:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Kelson Mauro de Castro Pinto, Usuário Externo**, em 29/03/2026, às 08:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **5037005** e o código CRC **02354BFB**.

AGRADECIMENTOS

No mês de março do ano de 2026, encerro mais um ciclo em minha vida. Chegar até aqui foi, sem sombra de dúvidas, uma conquista que um dia pareceu inimaginável.

Primeiramente, minha mais profunda gratidão ao professor Talvani, que, em 2018, me recebeu de braços abertos no Laboratório de Imunobiologia da Inflamação (LABIIN). Sob sua orientação, concluí o mestrado acadêmico em 2022 e, agora, concluo o doutorado. Me arrisco a dizer que é o homem mais bondoso e sábio que já conheci! Como professor e pesquisador, um ser fora da curva. Não é à toa que é admirado por onde passa. Professor, você é MUITO especial, muito obrigada por toda a paciência, confiança e generosidade ao longo desses anos. Não consigo mensurar em palavras o quanto aprendi com você.

Ao professor Kelerson, uma das figuras mais importantes (se não a mais importante) desta conquista. Professor, orientador do meu Trabalho de Conclusão de Curso, coorientador do mestrado e doutorado, e grande amigo. Que grande sorte a minha ter lhe conhecido. Minha inserção na pós-graduação é mérito seu, e, graças aos seus conselhos e ensinamentos, sou uma pessoa melhor hoje. Ao olhar para trás, lembro com carinho dos professores que marcaram minha trajetória, cada qual com sua relevância. Escrevo, com lágrima nos olhos, que você será lembrado como um dos mais marcantes! Mas, infelizmente, ninguém é perfeito, você escolheu ser cruzeirense. Uma lástima! Mil vezes obrigada, Kelerson.

Ao grupo do LABIIN que, sinceramente, eu não poderia ter contado com equipe melhor. Desde a iniciação científica até o atual momento, aprendi, ensinei, colaborei e fui muito, mas muito ajudada. Nathan, Daniel e Natiele, que foram brilhantes alunos de iniciação científica e hoje estão em processo de inserção na pós-graduação, vocês merecem todo o sucesso do mundo! Sem vocês, eu não teria conseguido. Mais do que resultados científicos, construí laços de amizade que ultrapassam as bancadas de experimento e as paredes monocromáticas do Centro de Ciência Animal (CCA). Em especial, Washington, Tatiana e Sirlaine, vocês foram alívio nos momentos de frustração e os melhores colegas de trabalho que eu poderia desejar. Quantas risadas! Guardarei cada momento em minha memória com muito carinho. Minha gratidão será eterna, essa conquista é de vocês também!

Agradeço à minha família: meu irmão Luís Felipe, meu pai Luís e minha mãe Aparecida. Vocês nunca mediram esforços para que eu tivesse as melhores condições de estudo. Aos 20 anos, deixei o conforto do meu quarto, da sala com TV e da cidade onde eu cresci para iniciar meus estudos longe de casa. Dias, semanas, e por vezes meses sem nos encontrarmos. Hoje, aos 31, concluo o doutorado com cargo efetivo em uma instituição pública de ensino superior. Sou quem sou graças a vocês, a base de tudo. Amo vocês!

Aos meus amigos de vida, obrigada pelo apoio constante. Ao meu namorado, Thiago, agradeço pelo cuidado, pela escuta serena e pela presença acolhedora nesta reta final.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Infectologia e Medicina Tropical da Universidade Federal de Minas Gerais, pela excelência acadêmica, e à Universidade Federal de Ouro Preto, pela parceria neste projeto.

Por fim, meu reconhecimento aos órgãos de fomento Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e, especialmente, à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio e incentivo à pesquisa científica no Brasil.

E viva a ciência brasileira!

RESUMO

O *Trypanosoma cruzi* é um protozoário hemoflagelado capaz de invadir células de mamíferos e induzir respostas imunes agudas e/ou crônicas associadas a alterações patológicas em diferentes tecidos e, em particular, responsável pelo mau remodelamento cardíaco. Em contrapartida, o treinamento de força é uma atividade promotora de adaptações neurais e musculares, e, também, atua positivamente no remodelamento muscular esquelético e cardíaco. Nesse contexto, a esfingomielinase ácida (EMA) é uma enzima responsável por clivar a esfingomielina na membrana plasmática, e atua na regulação da resposta inflamatória e, conseqüentemente, no remodelamento muscular. Assim, este estudo avaliou a eficácia do treinamento de força e a regulação da EMA sobre a resposta inflamatória em camundongos infectados com a cepa Colombiana de *T. cruzi*. Camundongos machos C57BL/6 (n = 76) foram submetidos ou não ao treinamento de força em escada por 8 semanas e tratados ou não com 5 mg/kg de cloridrato de amitriptilina (inibidor funcional da EMA) na fase crônica da infecção experimental. Após a eutanásia, amostras de sangue, coração e músculo esquelético (glúteo) foram coletadas para avaliação da atividade da EMA, da alteração histológica e da quantificação de TNF, IFN- γ , IL-10 e IL-17A. Observou-se aumento da força máxima nos animais treinados (não infectados e infectados) e maior tempo de escalada em animais infectados, independentemente do tratamento. No coração, o treinamento reduziu a produção de TNF, IFN- γ e IL-17A em animais infectados, com ou sem amitriptilina. No músculo esquelético, o treinamento e a inibição da EMA reduziram TNF e IFN- γ em animais infectados. Não houve diferenças para IL-10 em ambos os tecidos. A atividade da EMA foi maior em animais infectados, sendo ainda aumentada no músculo cardíaco do grupo infectado e treinado e reduzida no músculo esquelético do grupo tratado com amitriptilina. No músculo esquelético, a histologia indicou maior infiltrado inflamatório nos grupos infectados, sem aumento do diâmetro das fibras nos grupos treinados. Conclui-se que o treinamento de força favoreceu a modulação inflamatória na infecção crônica por *T. cruzi*, enquanto a atividade da EMA apresentou-se dependente do tecido avaliado.

Palavras-chave: *Trypanosoma cruzi*, exercício físico, treinamento de força, esfingomielinase ácida, resposta inflamatória.

ABSTRACT

Trypanosoma cruzi is a hemoflagellate protozoan capable of invading mammalian cells and inducing acute and/or chronic immune responses associated with pathological alterations in different tissues, particularly contributing to adverse cardiac remodeling. In contrast, resistance training promotes neural and muscular adaptations and positively influences skeletal and cardiac muscle remodeling. In this context, acid sphingomyelinase (ASM) is an enzyme responsible for cleaving sphingomyelin in the plasma membrane and plays a role in the regulation of the inflammatory response and, consequently, in muscle remodeling. Thus, this study evaluated the effectiveness of resistance training and ASM regulation on the inflammatory response in mice infected with the Colombian strain of *T. cruzi*. Male C57BL/6 mice (n = 76) were submitted or not to an 8-week ladder-based resistance training protocol and treated or not, during the chronic phase of experimental infection, with amitriptyline hydrochloride (5 mg/kg), a functional inhibitor of ASM. After euthanasia, blood samples and heart and skeletal muscle (gluteus) tissues were collected for assessment of ASM activity, histological alterations, and quantification of TNF, IFN- γ , IL-10, and IL-17A. An increase in maximal strength was observed in trained animals, both non-infected and infected, and a longer climbing time was observed in infected animals, regardless of treatment. In the heart, resistance training reduced TNF, IFN- γ , and IL-17A production in infected animals, with or without amitriptyline treatment. In skeletal muscle, resistance training and ASM inhibition reduced TNF and IFN- γ levels in infected animals. No differences were observed in IL-10 levels in either tissue. ASM activity was higher in infected animals and was further increased in the cardiac muscle of the infected and trained group, while it was reduced in the skeletal muscle of amitriptyline-treated animals. Histological analysis of skeletal muscle revealed a greater inflammatory infiltrate in infected groups, with no increase in fiber diameter in trained groups. In conclusion, resistance training promoted a favorable modulation of the inflammatory response during chronic *T. cruzi* infection, while ASM activity exhibited tissue-dependent effects.

Keywords: *Trypanosoma cruzi*, physical exercise, strength training, acid sphingomyelinase, inflammatory response.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ciclo de vida do parasito <i>T. cruzi</i>	18
Figura 2 - Esquema ilustrativo da expressão de citocinas nas formas clínicas indeterminada e cardíaca da DC.....	22
Figura 3 - Formação de plataforma mediada por EMA	36
Figura 4 - Escada de treinamento para camundongos.....	41
Figura 5 - Carga de treinamento	42
Figura 6 - Camundongo em treinamento.....	42
Figura 7 - Xarope de Cloridrato de Amitriptilina.....	45
Figura 8 - Camundongo recebendo tratamento com AMT via gavagem	46
Figura 9 - Grupos experimentais	47
Figura 10 - Linha do tempo experimental.....	48
Figura 11 - Variação da massa corporal	51
Figura 12 - Massa relativa do coração, baço e fígado.....	52
Figura 13 - Variação do 3RM	53
Figura 14 - Duração média de escalada por semana.....	54
Figura 15 - Perfil inflamatório de TNF (A), IFN- γ (B) e IL-10 (C) e IL17A (D) no tecido cardíaco	55
Figura 16 - Perfil inflamatório de TNF (A), IFN- γ (B) e IL-10 (C) no tecido esquelético	56
Figura 17 - Atividade da EMA no homogenato do coração (A), homogenato do glúteo (B) e plasma (C).....	57
Figura 18 - Infiltrado inflamatório e diâmetro das fibras no tecido muscular esquelético	59
Figura 19 - Fotomicrografia de cortes histológicos do tecido muscular esquelético..	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Mediadores inflamatórios envolvidos nas respostas ao exercício de força	29
Tabela 2 - Síntese dos estudos experimentais com <i>T. cruzi</i> e exercício físico: modelos, protocolos e principais resultados	33
Tabela 3 - Progressão de carga na adaptação ao exercício	43
Tabela 4 - Progressão de carga ao longo de 8 semanas de treinamento	44

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1	Infecção por <i>T. cruzi</i> : características gerais	16
2.1.1	Biologia e ciclo de vida do parasito	16
2.1.2	Imunopatologia da doença de Chagas	19
2.1.3	Terapêuticas atuais e lacunas	22
2.2	O exercício de força	24
2.2.1	Bases fisiológicas do treinamento de força	24
2.2.2	Exercício como modulador imunológico	27
2.2.3	Exercício físico em infecções parasitárias	31
2.3	A esfingomielinase ácida (EMA)	34
2.3.1	Origem, funções e sinalização inflamatória	34
2.3.2	A inibição da EMA	37
3	OBJETIVOS	38
3.1	Objetivo geral	38
3.2	Objetivos específicos	38
4	METODOLOGIA	39
4.1	Cuidados éticos	39
4.2	Infecção	39
4.3	Treinamento de força	40
4.3.1	Características do modelo de treinamento	40
4.3.2	Adaptação ao treinamento de força	43
4.3.3	Teste de 3 RM (3 repetições máximas)	43
4.3.4	Protocolo de treinamento	44
4.4	Tratamento com amitriptilina	44
4.5	Delineamento experimental, linha do tempo e eutanásia	46
4.6	<i>Citometry Bead Array</i> (CBA)	48
4.7	Atividade da EMA	49
4.8	Análise histológica	49
4.9	Análise estatística	50
5	RESULTADOS	50
5.1	Infecção e sobrevivência	50
5.2	Dados do treinamento de força	50

5.2.1	Variação da massa corporal e peso relativo do coração, baço e fígado ...	50
5.2.2	Variação do teste de 3RM.....	52
5.2.3	Tempo de duração da escalada.....	53
5.3	Perfil inflamatório dos tecidos musculares cardíaco e esquelético	54
5.4	Atividade da esfingomielinase ácida	57
5.5	Perfil histológico no tecido muscular esquelético.....	58
6	DISCUSSÃO	60
7	CONCLUSÃO.....	66
8	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	66
	REFERÊNCIAS.....	68
	ANEXOS	84

1 INTRODUÇÃO

As doenças tropicais negligenciadas (DTNs) são reconhecidas como um grave problema de saúde pública. Causadas por uma série de agentes patogênicos, como vírus, bactérias e fungos, suas condições de instalação e manutenção são favorecidas pelo clima e pelo ambiente de áreas tropicais, acometendo, em muitos casos, populações que vivem em extrema pobreza (WHO, 2025b). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), as DTNs incluem 21 doenças distintas, dentre elas a doença de Chagas (DC), foco do presente estudo (Da Conceição *et al.*, 2022).

A DC, também conhecida como Tripanossomíase Americana, é uma infecção parasitária causada pelo protozoário hemoflagelado *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), descoberta pelo médico sanitário e pesquisador Dr. Carlos Justiniano Ribeiro das Chagas no ano de 1909 (Chagas, 1909). O ciclo de vida deste parasito envolve sua diferenciação em diferentes formas evolutivas (Rassi *et al.*, 2010) e pode ser classificado de acordo com características clínicas e epidemiológicas (Zingales *et al.*, 2009). A doença é considerada endêmica em 21 países das Américas e estima-se que, mundialmente, 7 milhões de pessoas encontram-se infectadas. Por estar associada a baixas condições socioeconômicas, estima-se ainda que mais de 100 milhões de indivíduos estejam sob risco de infecção (WHO, 2025).

A principal forma de transmissão da DC ocorre pela via vetorial, por meio de triatomíneos infectados com *T. cruzi*, invertebrados popularmente conhecidos como “barbeiros”, pertencentes à família Reduviidae e à subfamília Triatominae (Coura, 2015). No entanto, a transfusão sanguínea, o transplante de órgãos e acidentes laboratoriais também são citados como rotas de transmissão da doença (Coura; Borges-Pereira, 2010; Dias, 2015).

A fase aguda da doença é estabelecida a partir do contato inicial do parasito com as células do hospedeiro mamífero, desencadeando uma intensa resposta imune mediada por monócitos/macrófagos, neutrófilos, células T e B e células natural killer (NK), a qual é ativada por glicoproteínas presentes na superfície celular do protozoário. São exemplos dessas moléculas a gp82, responsável pela adesão e pela sinalização que favorece a internalização do parasito via LAMP-2, e as mucinas gp35/50, envolvidas na adesão das formas metacíclicas às células do hospedeiro (Rodrigues *et al.*, 2019; Onofre *et al.*, 2022). O principal impasse relacionado ao acometimento da doença induzida por *T. cruzi* está associado à fase crônica da

infecção, a qual pode ocasionar complicações ao hospedeiro mamífero, impactando sua qualidade de vida ou mesmo levando-o a óbito (Rassi *et al.*, 2000). Em caso de falha terapêutica na fase aguda e não havendo óbito, a persistência do parasito nos tecidos pode conduzir o indivíduo a uma forma clínica denominada assintomática ou indeterminada. Tal condição é caracterizada pela presença de infecção sem manifestação clínica aparente, tanto cardíaca quanto gastrointestinal, e pelo predomínio de uma resposta imune com padrão regulatório, mediada por fatores de transcrição como FOXP3 e IL-10 (Talvani; Teixeira, 2011).

Diante das complicações decorrentes da progressão da infecção, estratégias concomitantes ao tratamento farmacológico da DC vêm sendo investigadas com o objetivo de minimizar os danos associados ao curso da enfermidade e proporcionar a melhoria da qualidade de vida dos portadores da doença.

Nesse contexto de busca de potenciais estratégias complementares à terapia química da DC, a prática regular de exercício físico surge como uma estratégia relevante. Esta prática é amplamente reconhecida por seus efeitos benéficos na manutenção da saúde e da qualidade de vida de pessoas saudáveis e com outras comorbidades e, nos últimos anos, tem sido investigada em associação à infecção por *T. cruzi* tanto em modelo animal quanto em seres humanos (Lucchetti *et al.*, 2017; Alves *et al.*, 2019; Rodrigues-Júnior *et al.*, 2020).

Dentre os diferentes tipos de exercício, destaca-se o exercício de força, considerado essencial em programas de treinamento físico, seja com o objetivo de promoção da saúde e do bem-estar, fins estéticos ou aprimoramento do desempenho esportivo (Bloomer *et al.*, 2006; Cardoso *et al.*, 2012). O treinamento de força, também denominado treinamento resistido, é classificado como predominantemente anaeróbico quando avaliado de acordo com sua via energética. Esse tipo de exercício é caracterizado por ações de alta intensidade e curta duração, nas quais o fornecimento de energia ocorre predominantemente por meio das moléculas de adenosina trifosfato (ATP) ou da oxidação da glicose pela via glicolítica (McArdle; Katch; Katch *et al.*, 2024).

Devido aos benefícios oriundos das adaptações ao treinamento físico, como melhorias no sistema cardiovascular (Lavie *et al.*, 2015) e aumento da força e da potência muscular (Blocquiaux *et al.*, 2020; Pinto *et al.*, 2022), bem como aos efeitos capazes de mitigar ações deletérias em sítios inflamatórios, a associação do exercício

físico tem se tornado relevante no campo de investigação envolvendo a infecção por *T. cruzi* e a DC (Lucchetti *et al.*, 2017; Novaes *et al.*, 2017; Alves *et al.*, 2019). No entanto, a maioria dos estudos utiliza protocolos voltados ao treinamento aeróbico, os quais apresentam resultados promissores, sendo que apenas um estudo relatou a aplicação do treinamento de força em indivíduos com cardiomiopatia chagásica crônica (Rodrigues-Júnior *et al.*, 2020).

Acredita-se que a predominância de protocolos de exercício aeróbico esteja relacionada ao fato de esse padrão de atividade ser tradicionalmente indicado para a reabilitação cardíaca. Além disso, embora o exercício de força atue positivamente em diversos quadros clínicos, sua aplicação inadequada poderia gerar efeitos desfavoráveis na estrutura cardíaca, levando a desequilíbrios hemodinâmicos (Price *et al.*, 2016). Contudo, evidências recentes têm demonstrado a segurança e a eficácia do treinamento de força em doenças associadas a distúrbios cardíacos (Khadanga *et al.*, 2019; Fisher *et al.*, 2022), validando sua inserção em programas de reabilitação cardiovascular.

Nesse contexto, embora os benefícios do treinamento de força estejam bem estabelecidos, torna-se relevante elucidar os mecanismos celulares e moleculares subjacentes à sua ação imunomoduladora, especialmente em infecções crônicas caracterizadas por inflamação persistente, como a DC. Nesse cenário, destaca-se a esfingomielinase ácida (EMA), uma enzima capaz de integrar estímulos metabólicos e inflamatórios, influenciando tanto a ativação quanto a regulação da resposta imune em diferentes tecidos (Bai; Guo, 2017).

A EMA é responsável pela degradação da esfingomielina em ceramida e fosforilcolina no metabolismo dos esfingolípídios, sendo classificada dessa forma em função de seu pH ótimo de atividade (4,5–5,0) (Henry *et al.*, 2013). Sua ação está associada à modificação da estrutura lipídica da membrana e ao acúmulo de ceramida, resultando em alterações nas propriedades da membrana celular e influenciando diretamente os processos de transdução de sinais (Lee *et al.*, 2014; Chung *et al.*, 2016). Sua atividade encontra-se elevada em condições de caráter inflamatório (Pandolfi *et al.*, 2017; Chen *et al.*, 2022; Kornhuber *et al.*, 2022), e os subprodutos de sua ação desempenham papel central na definição da função celular, sendo capazes de direcionar a resposta imune para perfis Th1 ou Th17, além de induzir apoptose e alterações conformacionais nas células presentes no sítio

inflamatório (Bai; Guo, 2017).

Na infecção por *T. cruzi*, há indícios de que a ativação da EMA não apenas contribua para a invasão intracelular do parasito, mas também regule diferentes funções associadas às células imunes e a outros tecidos (Fernandes *et al.*, 2011; Hua *et al.*, 2021). Considerando que essa enzima apresenta ação parácrina e/ou autócrina nas células de mamíferos, estímulos como a presença de moléculas antigênicas (LPS e GPI-mucina de *T. cruzi*), o baixo pH, o estado de hipóxia ou a presença de padrões imunes específicos podem favorecer sua atuação sobre a esfingomielina (Fernandes *et al.*, 2011).

Diante das evidências disponíveis na literatura científica, a inibição funcional da EMA ou mesmo a depleção total de seu gene despontam como estratégias potencialmente benéficas em contextos inflamatórios (Niziolek *et al.*, 2020; Roux-Biejat *et al.*, 2021; Yusuf *et al.*, 2022). Considerando o papel central dessa enzima na regulação da resposta imune, na organização da membrana celular e na sinalização inflamatória, torna-se pertinente investigar sua atuação no contexto da infecção por *T. cruzi*. Associada a isso, há escassez de estudos que explorem os mecanismos moleculares subjacentes aos efeitos imunomoduladores do treinamento de força neste contexto, reforçando a necessidade de investigações que integrem essas abordagens.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Infecção por *T. cruzi*: características gerais

2.1.1 Biologia e ciclo de vida do parasito

Caracterizado por um ciclo de vida complexo, o parasito *T. cruzi* realiza multiplicação extracelular no hospedeiro invertebrado e, em hospedeiros vertebrados mamíferos, sua replicação é intracelular obrigatória, articulando processos e mecanismos imunobioquímicos para efetivar sua invasão e evasão destas células (Bonfim-Melo *et al.*, 2018). As espécies de triatomíneos que historicamente têm maior importância epidemiológica na transmissão vetorial de *T. cruzi* ao homem incluem *Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus* e *Triatoma dimidiata*. A espécie *T. infestans* é considerada o principal vetor em regiões endêmicas na América do Sul (Bender *et al.*, 2020). *Rhodnius prolixus* predomina em partes do norte da América do Sul e em áreas

da América Central e *Triatoma dimidiata* ocorre amplamente desde o México até a América Central e em algumas regiões do norte da América do Sul (Ceccarelli *et al.*, 2022; Cantillo-Barraza *et al.*, 2021). Essas espécies, ao realizarem o repasto sanguíneo em seres humanos ou em animais silvestres e/ou domiciliados, podem eliminar urina e/ou fezes contendo as formas infectantes do parasito, denominadas formas tripomastigotas metacíclicas. A infecção do hospedeiro vertebrado ocorre quando essas formas entram em contato com a pele lesionada, micro lesões decorrentes da picada ou pelo contato direto com mucosas (Rassi *et al.*, 2010; Bern, 2015) (Figura 1).

As formas tripomastigotas metacíclicas possuem corpo celular alongado e fusiforme, com membrana ondulante proeminente. Diferentemente da forma amastigota, das formas tripomastigotas não são capazes de promover replicação no hospedeiro vertebrado (Barrias; Zuma; De Souza *et al.*, 2022). As formas amastigotas ocorrem, por sua vez, dentro das células dos hospedeiros vertebrados e possuem formato arredondado, além de representarem o estágio intracelular replicativo do parasito (Tyler; Engman, 2001). Tais formas são encontradas predominantemente em células musculares cardíacas, esqueléticas e lisas, além de macrófagos e outras células circulantes (Nagajyothi *et al.*, 2012). Por fim, as formas epimastigotas representam o estágio replicativo no intestino do vetor triatomíneo, e precedem as tripomastigotas metacíclicas, que, ao acessarem as células do hospedeiro mamífero, se diferenciam em formas tripomastigotas sanguíneas (Tyler; Engman, 2001).

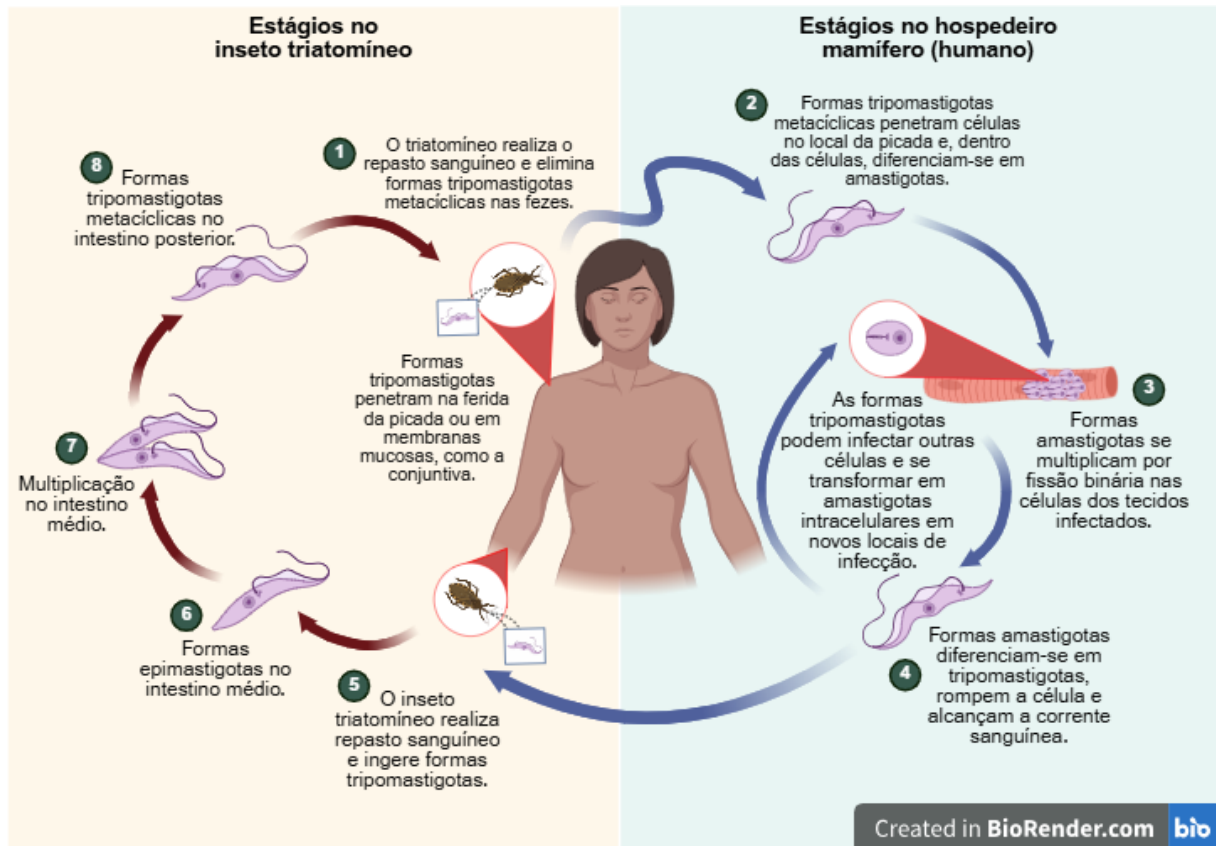
Figura 1 - Ciclo de vida do parasito *T. cruzi*

Figura ilustrativa do ciclo de vida do *T. cruzi* em diferentes estágios. Fonte: adaptada do site *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC).

Durante a fase aguda da DC, a maioria dos indivíduos infectados por *T. cruzi* não apresenta sintomas ou apresenta sintomas leves como febre e mal-estar. Porém, na transmissão vetorial, cerca de 10 a 30% dos indivíduos manifestam sintomas inespecíficos como o sinal clínico de Romaña, que ocorre devido à transferência de formas tripomastigotas oriundas das fezes contaminadas do vetor no saco conjuntival (Bern, 2015). Em uma minoria, pode haver manifestações graves como miocardite ou encefalite, podendo levar a desfechos fatais, especialmente em crianças. (WHO, 2025).

Já na fase crônica, a DC pode persistir por décadas ou até mesmo por toda a vida sem que nenhum sintoma clínico se manifeste, e neste caso a doença é caracterizada pela soropositividade para o parasito (Teixeira *et al.*, 2006; Bern, 2015). Apesar disso, cerca de 30% dos indivíduos assintomáticos podem evoluir e desenvolver disfunções orgânicas levando à insuficiência cardíaca e/ou distúrbios gastrointestinais e até mesmo culminar em óbito (Martinez *et al.*, 2019). Nessa nova etapa clínica sintomática da DC, a cardiomiopatia chagásica é a forma mais grave e

geradora de atenção médica pela presença de distintas alterações clínicas como arritmias, insuficiência cardíaca, desequilíbrio no sistema autonômico e de condução e morte súbita (Marin-Neto *et al.*, 2007; Rassi *et al.*, 2000).

Para infectar a célula, o *T. cruzi* se adere à membrana celular e ativa cascatas de sinalização que ocasionam o recrutamento e fusão de lisossomos para formar o vacúolo parasitóforo (Andrade; Andrews, 2005). A resposta intracelular pode ser iniciada por dois tipos de estímulos: um bioquímico, quando moléculas do parasito se ligam a receptores na superfície da célula hospedeira, e outro mecânico, provocado por pequenas lesões na membrana plasmática geradas pelo movimento de formas tripomastigotas (Fernandes *et al.*, 2011). Tanto o estímulo bioquímico, quanto o mecânico, resultam no aumento do Ca^{2+} no citoplasma. No primeiro caso, esse aumento ocorre pela liberação de Ca^{2+} interno à célula. Já o estímulo mecânico permite a entrada de Ca^{2+} do meio externo para dentro da célula. Como consequência, o parasito é introduzido para dentro da célula devido a um processo de endocitose compensatória à exocitose dos lisossomos (Andrade; Andrews, 2005; Tam *et al.*, 2010). A saída dos tripomastigotas da célula atingida acaba sendo dificultada pelo processo de formação do vacúolo parasitóforo, pois os lisossomos continuam a se fundir até que toda sua estrutura esteja coberta por membrana lisossomal (Andrade; Andrews, 2004).

Logo após, tripomastigotas metacíclicas vão até o citoplasma onde se diferenciam em formas amastigotas, que, por sua vez, se replicam até se diferenciarem novamente em formas tripomastigotas para serem induzidas ao ambiente extracelular sanguíneo. Assim, o ciclo de vida do parasito se completa quando as formas tripomastigotas são ingeridas pelo vetor, por meio do repasto sanguíneo em hospedeiros mamíferos, onde novamente se diferenciam em formas epimastigotas.

2.1.2 Imunopatologia da doença de Chagas

É essencial compreender a imunopatologia da infecção por *T. cruzi*, uma vez que a progressão da doença irá depender de fatores como a virulência parasitária, a qualidade e a intensidade da resposta imune do hospedeiro e de outros fatores genéticos e epigenéticos inerentes ao parasito e ao hospedeiro. Sabe-se que, enquanto a resposta imune é necessária para controlar os níveis parasitários, ela

também pode contribuir de maneira significativa para a destruição persistente do tecido hospedeiro e desenvolvimento da cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) (Macaluso *et al.*, 2023). No entanto, quais fatores estariam majoritariamente envolvidos no desencadeamento das manifestações mais graves da DC?

A primeira linha de defesa diante a presença do parasito acontece quando macrófagos, neutrófilos e células dendríticas reconhecem moléculas de superfície de *T. cruzi* via receptores de reconhecimento *Toll* e/ou NOD, ativando a cascata inflamatória e ocasionando, sobretudo, uma resposta inflamatória do tipo Th1. Essa ativação resulta na produção de mediadores inflamatórios como TNF, IFN- γ , IL-6, IL-12, CCL2, CCL3, CCL5, nitrito/óxido nítrico, dentre outros (Talvani; Teixeira, 2011; Queiroga *et al.*, 2021), capazes de potencializar a resposta anti-parasitária e de destruição celular no hospedeiro. Tais interações são iniciadas desde as etapas iniciais da imunidade inata até fases mais avançadas (Rezende-Oliveira; Sarmiento; Rodrigues, 2012; Acevedo; Girard; Gómez, 2018).

Antígenos de *T. cruzi* estimulam a secreção de citocinas por macrófagos, incluindo TNF, IL-12, e IL-10 (Abrahamsohn; Coffman, 1996; López; Tanowitz; Garg, 2018). Além disso, células NK e linfócitos T efetores produzem IFN- γ , que, em conjunto com o TNF, induzem a ativação clássica dos macrófagos, resultando na geração de espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, com ação microbicida (Muñoz-Fernández; Fernández; Fresno, 1992). As glicoproteínas de *T. cruzi* também participam da ativação via TLR2 e TLR4, aumentando a produção de IL-12, TNF e NO (Abel *et al.*, 2014). Paralelamente, células dendríticas respondem aos padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e padrões moleculares associados a danos (DAMPs) sintetizando citocinas e moléculas estimuladoras necessárias para a ativação de células T.

Células dendríticas e macrófagos se apresentam como as principais células apresentadoras de antígenos e exercem papel central na indução de imunidade ou tolerância durante a infecção por *T. cruzi* (Cardillo *et al.*, 2007; Poncini *et al.*, 2008). O padrão de citocinas produzidas por essas células varia conforme a cepa do parasito (da Costa *et al.*, 2014). Fatores secretados por *T. cruzi* podem modular negativamente a função das células dendríticas, inibindo especialmente a produção de mediadores pró-inflamatórios e favorecendo respostas de tolerância (Poncini *et al.*, 2008). As células NK também são essenciais na imunidade inata, atuando por meio da liberação

de IFN- γ e TNF, que ativam macrófagos nas fases iniciais da infecção (Une *et al.*, 2000). Durante a fase aguda, observa-se aumento de NK ativadas, especialmente CD16⁺/CD56⁺. Além disso, essas células podem eliminar parasitos extracelulares por contato direto, reduzindo a motilidade do patógeno e induzindo danos de membrana por meio da exocitose de grânulos citotóxicos, processo estimulado pela IL-12 (Acevedo; Girard; Gómez, 2018).

A ativação da imunidade adaptativa leva ao aumento de linfócitos B circulantes, responsáveis pela produção de anticorpos essenciais para a resposta humoral. A importância dessa resposta é evidenciada por estudos que mostram que camundongos incapazes de produzir anticorpos não controlam o crescimento do *T. cruzi* e evoluem para óbito ainda na fase aguda (Kumar; Tarleton, 1998). Embora os linfócitos B iniciem uma resposta eficaz nos estágios iniciais da infecção (Cardillo *et al.*, 2007; Sullivan *et al.*, 2015), os anticorpos dirigidos principalmente contra antígenos de superfície podem não eliminar completamente o parasito, permitindo sua persistência no hospedeiro (Buss *et al.*, 2020). As citocinas exercem papel central na coordenação das respostas humoral e celular ao *T. cruzi*. Além disso, células B também secretam citocinas, como IL-17 e IL-10, e atuam como apresentadoras de antígeno, estabelecendo uma ponte entre a imunidade inata e a adaptativa (Acevedo; Girard; Gómez, 2018).

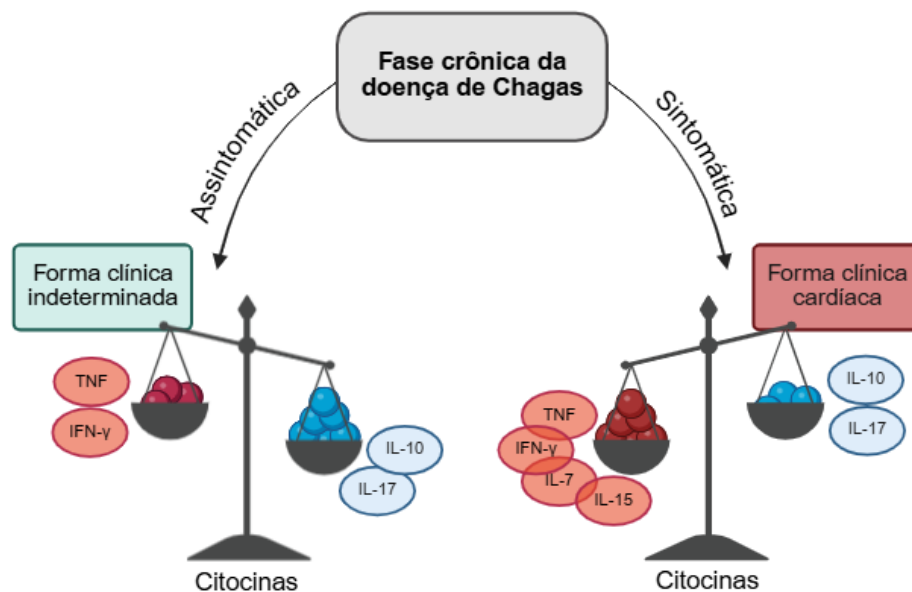
As células B também participam da ativação de respostas Th1, fundamentais para o controle do parasito (Cardillo *et al.*, 2007). A ausência de células B maduras resulta em redução da produção de citocinas pró-inflamatórias, como IFN- γ e IL-12, em sobrenadantes esplênicos (Cardillo *et al.*, 2007), comprometendo a diferenciação de células T CD8⁺ efetoras e a formação de um perfil Th1 funcional. Após o reconhecimento do antígeno apresentado por células apresentadoras de antígeno por meio do receptor de linfócitos T, os linfócitos T naïve são ativados, passam por expansão clonal e se diferenciam em subpopulações com funções distintas (Acevedo; Girard; Gómez, 2018). Esse processo gera células T efetoras e células de memória capazes de persistência prolongada.

A IL-12, produzida por células dendríticas e NK, promove a polarização de células T CD4⁺ e CD8⁺ em direção à produção de IFN- γ , o que ativa mecanismos citotóxicos de células T CD8⁺ e potencializa os efeitos microbicidas de macrófagos (Vellozo *et al.*, 2023). Linfócitos T CD4⁺ também estimulam a proliferação de células

B e a produção de anticorpos envolvidos na lise de formas tripomastigotas. Durante a fase aguda, células T migram para os tecidos infectados, onde o IFN- γ induz a produção de quimiocinas. Assim, o equilíbrio entre citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias parece ser essencial para limitar danos teciduais e manter a carga parasitária sob controle (Andrade; Gollob; Dutra, 2014).

O desequilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias constitui o mecanismo central da imunopatologia chagásica. As citocinas desempenham papel central na regulação imunológica durante a fase crônica da DC (Figura 2). Neste contexto, há persistência de inflamação de baixo-grau caracterizada por ativação contínua de Th1/Th17, predominância de macrófagos e linfócitos nos tecidos cardíaco e esquelético, e produção amplificada de TNF (Cai *et al.*, 2016). Essa inflamação crônica ativa metaloproteases de matriz (MMP-2, MMP-9) que degradam o colágeno e promovem remodelamento tecidual desfavorável (Medeiros *et al.*, 2019).

Figura 2 - Esquema ilustrativo da expressão de citocinas nas formas clínicas indeterminada e cardíaca da DC



Created in BioRender.com bio

Perfil de expressão de citocinas nas formas clínicas indeterminada e cardíaca da DC. Na forma indeterminada, há predominância de um padrão mais regulatório, caracterizado pelo aumento de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10 e IL-17. Em contraste, na forma cardíaca observa-se elevação de citocinas pró-inflamatórias, como IFN- γ e TNF, contribuindo para a manutenção de um ambiente inflamatório. Além disso, citocinas como IL-7 e IL-15 têm sido relacionadas ao fenótipo clínico cardíaco. Fonte: figura adaptada de KOH *et al.*, 2023.

2.1.3 Terapêuticas atuais e lacunas

Após mais de um século de descoberta da DC, ainda não há terapias seguras, eficazes e eficientes para o tratamento desta parasitose. O tratamento etiológico para a doença é fundamentado no uso de fármacos como o Nifurtimox (Nfx) e o Benzonidazol (Bz) (Dias; Coura, 1997; Urbina; Docampo, 2003), sendo este último mantido como tratamento de primeira linha pelo Ministério da Saúde no Brasil, por meio do Protocolo Brasileiro de Tratamento e Diretrizes Terapêuticas para DC (Brasil, 2022). Ambos atuam gerando espécies reativas de oxigênio que danificam o DNA e proteínas do parasito intracelular (Santos; Falcão, 2020). Contudo, o Bz está associado a um período de medicação prolongado e gera elevada toxicidade, o que ocasiona abandono da intervenção e, conseqüentemente, falha no êxito terapêutico (Aldasoro *et al.*, 2018), além da resistência genética do protozoário (Lima *et al.*, 2023).

O tratamento antiparasitário é recomendado para todos os pacientes que estão na fase aguda da infecção, contudo, ao considerar a fase crônica ou indeterminada da doença, as evidências ainda são inconsistentes. Os critérios clínicos, considerando a fase crônica da doença, avaliam sua evolução, bem como a progressão entre os diferentes estágios da cardiomiopatia. Nesse sentido, pressupõe-se que o tratamento específico seja capaz de modificar o curso da enfermidade, ao prevenir ou postergar o surgimento de manifestações clínicas definidas em indivíduos na forma indeterminada, ou ainda ao interromper ou atenuar a progressão da cardiomiopatia em fases mais avançadas (Hasslocher-Moreno, 2025).

O estudo BENEFIT, considerado uma extensa investigação sobre a terapia anti-*T. cruzi* e seus efeitos na cardiomiopatia chagásica (Morillo *et al.*, 2015) teve como objetivo principal avaliar se o Bz poderia melhorar o desfecho clínico em portadores de DC com acometimento cardíaco. Embora o tratamento tenha reduzido a detecção de *T. cruzi* por PCR, não houve impacto significativo nos desfechos clínicos após cinco anos. Em contraste, Viotti *et al.*, (2006) realizaram um estudo não randomizado que demonstrou resultados favoráveis do Bz em indivíduos sem insuficiência cardíaca, caracterizados pela ausência de progressão da doença. Ademais, é importante ressaltar que ainda há debates quanto às razões dessa limitação terapêutica, considerando-se tanto a variabilidade entre cepas de *T. cruzi* quanto o estágio clínico avançado dos indivíduos incluídos, muitos já com sinais de insuficiência cardíaca. Sugere-se que a resposta ao tratamento possa variar conforme a diversidade genética do parasito presente em distintas regiões geográficas (Zingales *et al.*, 2014).

O *T. cruzi* pode ser classificado de acordo com suas características clínicas e epidemiológicas em seis DTUs (*Discrete Typing Unit*): TcI, TcII, TcIII, TcIV, TcV e TcVI (Zingales *et al.*, 2009). Essa classificação evidencia a ampla diversidade genética do parasito e tem sido aplicada como ferramenta para compreender variações na distribuição geográfica, nos ciclos de transmissão e em características biológicas relevantes para a patogênese da DC (Brenière; Waleckx; Barnabé, 2016). Entre as cepas amplamente utilizadas em modelos experimentais, destaca-se a cepa Colombiana, associada a um fenótipo de virulência característico e frequentemente relacionada à inflamação persistente em tecidos-alvo (Horta *et al.*, 2018; Louise *et al.*, 2022).

De forma geral, a literatura aponta que a cepa Colombiana pertence à DTU TcI e apresenta tropismo marcante no tecido cardíaco, com maior relevância patogênica na fase crônica (Perez-Ramirez *et al.*, 1999; Poveda *et al.*, 2014). Em contraste, a cepa Y, amplamente empregada em estudos experimentais no Brasil e classificada como TcII, é descrita como mais virulenta na fase aguda, induzindo parasitemia mais precoce e frequentemente associada a maior ativação imune sistêmica, quando comparada à cepa Colombiana (Rassi *et al.*, 2009; Poveda *et al.*, 2014). Assim, embora a classificação em DTUs represente um marco para organizar a diversidade do *T. cruzi*, evidências experimentais indicam que características específicas de cepas, como tropismo tecidual, dinâmica de parasitemia e perfil inflamatório induzido no hospedeiro, podem contribuir para diferenças relevantes na progressão e na gravidade da DC, o que reforça a importância de considerar a heterogeneidade parasitária na interpretação de achados clínicos e experimentais.

2.2 O exercício de força

2.2.1 Bases fisiológicas do treinamento de força

A capacidade motora força pode se manifestar de duas maneiras principais: a força rápida e a resistência de força. A força rápida refere-se à aptidão do sistema neuromuscular em gerar o maior impulso possível em um curto intervalo de tempo, enquanto a resistência de força diz respeito à habilidade de sustentar sucessivos impulsos sob condições anaeróbias e de fadiga. A força rápida, por sua vez, é composta por dois elementos: a força máxima, caracterizada pela maior força

alcançada durante uma contração voluntária máxima, e a força explosiva, definida pela taxa de produção de força ao longo do tempo (Samulski; Menzel; Prado *et al.*, 2013; Maffiuletti *et al.*, 2016.).

O exercício de força pode ser categorizado tanto pela via energética predominante quanto pelo tipo de ação muscular envolvida. No que se refere ao metabolismo energético, há predominância dos sistemas anaeróbios, especialmente o sistema ATP-CP e o sistema glicolítico, em razão das elevadas intensidades e da curta duração características desse tipo de exercício (Gastin, 2001; Spencer; Gastin, 2001; Sahlin, 2014).

Além das características energéticas, o exercício de força também pode ser compreendido a partir de sua natureza mecânica, sendo caracterizado por contrações musculares perante uma carga externa, de forma controlada, e reconhecido por induzir adaptações no sistema neuromuscular e no tecido muscular esquelético (Schoenfeld, 2010). Essas adaptações não apenas melhoram a força e o desempenho funcional do indivíduo, mas também contribuem para a manutenção da massa muscular em contextos de envelhecimento (Grgic *et al.*, 2020; Nunes *et al.*, 2023), recuperação de lesões ou modulações metabólicas em doenças crônicas (Han *et al.*, 2025; Kobayashi *et al.*, 2023). Dessa forma, o treinamento de força atua como um estímulo que integra mecanismos neurais com respostas morfológicas a longo prazo, promovendo hipertrofia muscular.

As adaptações neurais ao exercício resistido ocorrem predominantemente nas fases iniciais do treinamento, geralmente nas primeiras 4-6 semanas (Del Vecchio *et al.*, 2019; Škarabot *et al.*, 2020), e envolvem melhorias na eficiência do recrutamento e na ativação de unidades motoras (Jenkins *et al.*, 2017; Del Vecchio *et al.*, 2019). Dessa forma, ganhos iniciais de força podem ocorrer mesmo na ausência de hipertrofia muscular detectável, sugerindo uma contribuição relevante de mecanismos neurais no início do treinamento. Estudos com eletromiografia de superfície (EMG) frequentemente relatam aumento da amplitude do sinal após intervenções de curta duração, compatível com maior ativação neural em resposta ao treinamento (Aagaard *et al.*, 2021).

Como consequência das adaptações neurais e, posteriormente, das adaptações musculares, a hipertrofia muscular pode ser considerada um dos

desfechos mais desejáveis do treinamento de força. Ela é definida como o aumento do tamanho das fibras musculares e surge como uma adaptação morfológica crônica ao exercício resistido após, em média, 8-12 semanas, de treinamento consistente (Damas *et al.*, 2016), impulsionada pela elevação da síntese proteica miofibrilar e pela ativação de vias de sinalização anabólicas.

É importante salientar que o treinamento de força induz uma “dupla” resposta no metabolismo muscular, envolvendo tanto processos anabólicos quanto catabólicos para promover tais adaptações. Enquanto as vias anabólicas, como a sinalização via *mechanistic Target of Rapamycin* (mTOR) e *Insulin-like Growth Factor 1* (IGF-1), favorecem a síntese proteica e o crescimento das miofibrilas, as vias catabólicas atuam na degradação seletiva de componentes celulares danificados, garantindo a homeostase energética e a renovação tecidual durante e após o exercício (Yoshida; Delafontaine, 2020; Bersiner *et al.*, 2023). No contexto da degradação proteica, o sistema ubiquitina-proteassoma remove miofibrilas fragmentadas pela tensão mecânica, liberando aminoácidos essenciais (como leucina) que alimentam a síntese proteica anabólica subsequente. A ativação transitória de *Atrophy-related gene 1* (atrogin-1) e *Muscle RING Finger 1* (MuRF1) pós-exercício contribui para a remodelação adaptativa, aumentando a densidade de miofibrilas em fibras tipo II, como demonstrado por estudos de microscopia eletrônica em humanos após 12 semanas de treinamento (Damas *et al.*, 2016).

Pesquisas indicam que protocolos de treinamento com cargas moderadas a altas (70-85% de 1RM) promovem um aumento de 5-15% na área transversal das fibras, correlacionado com maior ativação de células satélites e proliferação nuclear, como quantificado por biópsias musculares em estudos longitudinais (Damas *et al.*, 2016). A sinalização celular, particularmente via mTORC1, é ativada pela tensão mecânica e aminoácidos, resultando em uma taxa de síntese proteica líquida positiva pós-exercício (Hulston *et al.*, 2018). Esses achados sublinham que a hipertrofia não é uniforme, variando entre fibras tipo I e II, e depende das diferentes variáveis de treinamento e aporte nutricional.

Em síntese, o exercício resistido induz adaptações neurais e hipertrofia muscular por meio de mecanismos complementares que otimizam a função neuromuscular e promovem o crescimento tecidual, com implicações profundas para a saúde metabólica e inflamatória.

2.2.2 Exercício como modulador imunológico

O exercício físico atua como um modulador da resposta imune, influenciando as respostas inatas e adaptativas por meio de mecanismos endócrinos, parácrinos e autócrinos. Essa modulação pode ser aguda, com elevações transitórias de mediadores inflamatórios durante o esforço (Peake *et al.*, 2017; Egan; Sharples *et al.*, 2023), e crônica, promovendo um estado anti-inflamatório adaptativo com a prática regular (Gao *et al.*, 2023).

A inflamação desencadeada pelo exercício físico representa uma resposta fisiológica do organismo frente às alterações da homeostase muscular, sendo reconhecida como um processo adaptativo essencial para o remodelamento do tecido muscular (Chazaud, 2016; Peake *et al.*, 2017). No contexto do exercício de força, os danos musculares gerados são caracterizados como micro lesões estruturais (Conceição *et al.*, 2012). Essas pequenas lesões iniciais no sarcolema promovem a liberação de mediadores inflamatórios na corrente sanguínea (Smith *et al.*, 2008), concomitantemente, observa-se o aumento da permeabilidade do endotélio vascular, o que favorece o recrutamento e a migração de células do sistema imune, incluindo neutrófilos, monócitos, mastócitos e linfócitos, para o local do dano muscular (Tidball, 2005; Gleeson, 2007; Peake *et al.*, 2017). A recuperação integral do tecido lesionado depende do adequado equilíbrio entre os mecanismos pró-inflamatórios e regulatórios mediados pelas diferentes citocinas (Lee; Jun, 2019).

A interação das citocinas com seus respectivos receptores desencadeia a transdução de sinais intracelulares, promovendo a ativação de distintas cascatas de sinalização que resultam na síntese destes mediadores inflamatórios e/ou de proteínas fundamentais para o remodelamento tecidual (Saxton; Glassman; Garcia, 2023). Entre as principais vias envolvidas na mediação das respostas inflamatórias destacam-se a Janus quinase/transdutor de sinal e ativador de transcrição (JAK/STAT), a proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) e a via do fator nuclear κ B (NF- κ B) (Kahkhaie *et al.*, 2019). A ativação dessas vias inflamatórias pode intensificar a produção de espécies reativas de oxigênio (EROS), contribuindo para a amplificação do processo inflamatório (Begum *et al.*, 2022).

Nos últimos anos, o tecido muscular esquelético emergiu como um órgão endócrino importante, liberando substâncias que orquestram respostas imunológicas

e metabólicas denominadas miocinas (Pedersen *et al.*, 2007). As miocinas são proteínas secretadas por células musculares esqueléticas em resposta à contração muscular, que possuem funções parácrinas, autócrinas e endócrinas (Pedersen; Febbraio, 2012). Definidas inicialmente como fatores miogênicos, as miocinas incluem moléculas como a IL-6 muscular, irisina, IL-15 e TNF derivado do músculo, com funções que abrangem a melhora da sensibilidade à insulina, a promoção da lipólise e a modulação da inflamação (Pedersen *et al.*, 2007).

Quanto ao exercício de força, o perfil das respostas de citocinas induzidas parece estar diretamente relacionado à duração e à intensidade do esforço, bem como a outros fatores fisiológicos associados ao estresse desencadeado pelo exercício, incluindo a resposta endócrina, o estresse oxidativo e o dano muscular decorrente do treinamento (Peake *et al.*, 2017). Nesse sentido, estudos têm demonstrado aumento de citocinas inflamatórias e regulatórias após protocolos de exercício de força (Tabela 1).

Tabela 1 - Mediadores inflamatórios envolvidos nas respostas ao exercício de força

Mediadores inflamatórios	Principais células produtoras e funções	Modelo de estudo	Exercício agudo ou crônico	Respostas	Referência
TNF	Monócitos, macrófagos e tecido muscular. Favorecer a migração de monócitos e neutrófilos; estimular a síntese de CXCL8, IL-6, IL-1; estimular macrófagos e o endotélio a produzirem quimiocinas; estimular o catabolismo muscular e a apoptose celular.	Humano	Agudo	↑ Concentração plasmática	(Conceição <i>et al.</i> , 2012) (Aragón-Vela <i>et al.</i> , 2020)
				Não alterou a concentração plasmática	(Marcucci-Barbosa <i>et al.</i> , 2020)
		Humano	Crônico	Não alterou a concentração no músculo	(Vilela <i>et al.</i> , 2018)
				Roedores	↓ Concentração muscular
IL-6	Monócitos, macrófagos, tecido adiposo e muscular. Estimular a produção de IL-10; inibir a produção de TNF e estimular a síntese de proteínas de fase aguda; estimular as células satélites.	Humano	Agudo	↑ Concentração plasmática	(Conceição <i>et al.</i> , 2012) (Aragón-Vela <i>et al.</i> , 2021)
			Crônico		(Kraemer <i>et al.</i> , 2014) (Park <i>et al.</i> , 2019)
		Humano	Agudo	Não alterou a concentração no músculo	(Hirsch <i>et al.</i> , 2020) (Aragón-Vela <i>et al.</i> , 2020) (Marcucci-Barbosa <i>et al.</i> , 2020)
IL-10	Macrófagos e células Treg, Th2.	Humano	Crônico	Não alterou a concentração plasmática	(Kraemer <i>et al.</i> , 2014)

	Inibir a produção de citocinas IL-1, IL-6, TNF e quimiocinas pelos macrófagos e linfócitos.	Humano	Agudo		(Marcucci-Barbosa <i>et al.</i> , 2020)
		Humano	Agudo	↑ Concentração plasmática	(Aragón-Vela <i>et al.</i> , 2020) (Conceição <i>et al.</i> , 2012)
		Roedores	Crônico	↑ Concentração muscular	(Neves <i>et al.</i> , 2019)
			Crônico	↑ Concentração plasmática	(Kraemer <i>et al.</i> , 2014)
CCL2	Monócitos, macrófagos, células T de memória e células dendríticas. Quimiotaxia de monócitos.	Humano	Agudo	↑ Concentração muscular	(Deyhle <i>et al.</i> , 2016)
			Crônico	Não alterou a concentração plasmática	(Pinto <i>et al.</i> , 2022)

Legenda: (↑) aumento; (↓) redução.

Sendo assim, o padrão de resposta das citocinas induzidas pelo exercício de força está associado às variáveis do treinamento como volume, frequência, carga e intensidade, bem como a outros determinantes fisiológicos relacionados ao estresse do exercício, incluindo a ativação endócrina, o estresse oxidativo e o grau de dano muscular decorrente do treinamento (Peake *et al.*, 2017).

2.2.3 Exercício físico em infecções parasitárias

O exercício físico tem sido investigado no contexto das doenças parasitárias por seu potencial de modular a resposta imune do hospedeiro e de interferir na progressão de infecções. Esse campo de pesquisa é relevante, pois contribui para a compreensão de mecanismos fisiológicos e imunológicos envolvidos na interação entre treinamento físico e doenças infecciosas.

Em modelo experimental de toxoplasmose, a combinação de exercícios aeróbios e de força aumentou a sobrevivência de camundongos infectados por *Toxoplasma gondii*, possivelmente por alterações associadas à expressão de IFN- γ (Bortolini *et al.*, 2016). Em outro estudo envolvendo o mesmo parasito, também em modelo experimental, demonstrou-se que a prática de natação interferiu na patogênese da infecção em camundongos, sugerindo influência do exercício sobre o curso da doença (Chao *et al.*, 1992). Na leishmaniose cutânea experimental, o exercício moderado promoveu efeito imunomodulador e contribuiu para o controle da infecção, reforçando a hipótese de que intervenções bem conduzidas podem favorecer mecanismos de resistência ao parasito (Terra *et al.*, 2019). Esses achados sustentam a relevância do exercício físico como ferramenta experimental e potencial estratégia adjuvante no estudo das infecções parasitárias, especialmente no que se refere à modulação do perfil inflamatório e à ativação de mecanismos de defesa do hospedeiro.

Na infecção por *T. cruzi*, é sabido que os portadores da DC podem apresentar manifestações predominantemente cardiovasculares na fase crônica, incluindo cardiomiopatia dilatada, arritmias e insuficiência cardíaca (WHO, 2025). A reabilitação cardíaca tradicional prioriza protocolos predominantemente aeróbicos, dada sua eficácia na melhoria da capacidade cardiopulmonar e redução de fatores de risco em condições cardíacas (Price *et al.*, 2016). No entanto, essa abordagem pode

subestimar os benefícios do treinamento de força, que, quando bem organizado e estruturado, pode oferecer vantagens complementares.

Embora estudos específicos sobre protocolos de treinamento de força isolados em modelos de infecção por *T. cruzi* sejam escassos, duas investigações (em destaque) incorporaram componentes de força em regimes de exercício combinados, conforme tabela 2 abaixo.

Tabela 2 - Síntese dos estudos experimentais com *T. cruzi* e exercício físico: modelos, protocolos e principais resultados

Referência	Modelo experimental	Tipo de treinamento	Tempo de treinamento	Cepa/Inóculo	Ordem metodológica	Principais resultados após a intervenção
(Schebeleski-Soares <i>et al.</i> , 2009)	Camundongos BALB/c	Corrida em esteira	8 semanas	Y (1400)	Treinou → infectou	↓ Pico de parasitemia; ↓ Perda de peso;
(da Silva Souza <i>et al.</i>, 2013)	Indivíduos com cardiopatia chagásica crônica	Corrida em esteira + musculação	6 meses	-	-	Não houve alteração nos valores dos parâmetros na variabilidade da frequência cardíaca.
(Moreira <i>et al.</i> , 2014)	Camundongos <i>Swiss</i>	Corrida em esteira	8 semanas	Y (1300)	Treinou → infectou	↓ Pico de parasitemia; ↓ Parasitemia total; Promoveu hipertrofia neuronal.
(Lucchetti <i>et al.</i> , 2017)	Camundongos <i>Swiss</i>	Corrida em esteira	9 semanas	Y (5x10 ³)	Treinou → infectou	↓ Parasitemia; ↓ Níveis plasmáticos de IL-12, TNF-α, IFN-γ e CCL2; normalização da produção de óxido nítrico.
(Novaes <i>et al.</i> , 2017)	Ratos Wistar	Corrida em esteira	9 semanas	Y (150.000)	Treinou → infectou	↓ Parasitemia; ↓ Parasitismo do tecido esquelético; ↓ TNF-α, CCL-2 e CX3CL1; ↑ IL-10 no músculo.
(Alves <i>et al.</i> , 2019)	Camundongos C57BL/6	Corrida em esteira	12 semanas	Y (1x10 ³)	Infectou → treinou	↓ Área do ventrículo direito, melhora na variação fracional da área
(Rodrigues-Júnior <i>et al.</i>, 2020)	Indivíduos com cardiopatia chagásica crônica	Corrida em esteira + musculação	8 meses	-	-	Estabilidade nas concentrações plasmáticas de TNF, IL-1β, IL-8, IFN-γ, CCL2 e IL-10.
(Pedra-Rezende <i>et al.</i> , 2021)	Camundongos C57BL/6	Corrida em esteira	4 semanas	Y (500)	Infectou → treinou	↓ Fibrose

Legenda: (↑) aumento; (↓) redução.

A supervisão multidisciplinar ao indivíduo portador da infecção por *T. cruzi* é essencial para integrar treinamento de força à reabilitação aeróbica, maximizando benefícios como aumento da capacidade funcional e redução da inflamação crônica. Dessa forma, a estruturação adequada pode transformar o treinamento de força em uma ferramenta segura, contrabalançando preocupações hemodinâmicas e otimizando desfechos em parasitoses cardiovasculares.

2.3 A esfingomielinase ácida (EMA)

2.3.1 Origem, funções e sinalização inflamatória.

Os esfingolipídeos constituem uma grande classe de lipídeos presentes nas membranas biológicas, os quais são estruturalmente derivados da ceramida. Este tipo lipídico pode ainda ser dividido em três subclasses, sendo uma delas composta pelas esfingomielinas (Lehninger, 2002). Em seres mamíferos, a esfingomielina compõe a maior parte dos fosfolipídios da membrana (Lynch; Dunn, 2004) e possui uma estrutura hidrofóbica baseada em ceramida, que é ancorada a um grupo polar de fosfocolina via ligação fosfodiéster. Essa composição confere à esfingomielina propriedades anfipáticas, permitindo sua integração em bicamadas lipídicas, e durante décadas acreditou-se que elas exerciam um papel exclusivamente estrutural nas membranas das células animais. No entanto, estudos recentes descreveram sua atuação em diferentes mecanismos relacionados às vias de sinalização celular (Bai; Guo, 2017; Yuan *et al.*, 2022).

As enzimas envolvidas no metabolismo dos esfingolipídios são responsáveis por controlar as concentrações intracelulares de ceramida, regulando os processos celulares associados à sua síntese, acúmulo e função biológica (Wang *et al.*, 2008). A ceramida pode ser formada pela via de síntese *de novo*, iniciada pela condensação entre serina e palmitoil-CoA na etapa inicial da biossíntese de esfingolipídios (Kitatani *et al.*, 2008; Jenkins *et al.*, 2009), ou ainda ser produzida a partir da degradação de esfingolipídios complexos, como a esfingomielina, por meio da ação das esfingomielinases.

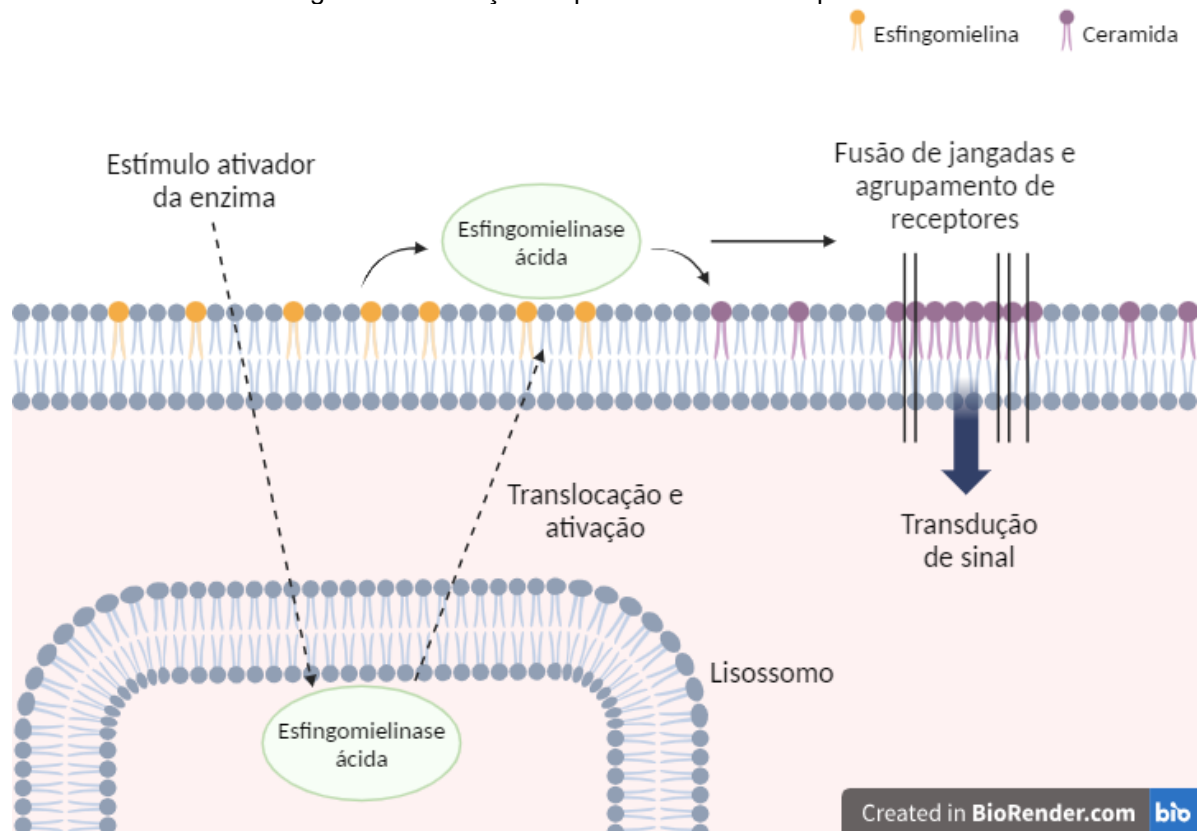
Os mecanismos enzimáticos envolvidos incluem as esfingomielinases (EC 3.1.4.12), classificadas por pH ótimo e localização subcelular. As esfingomielinases são enzimas responsáveis pela clivagem da esfingomielina, resultando na formação

de ceramida e fosforilcolina (Smith *et al.*, 2008). Estruturalmente, essas enzimas apresentam três componentes principais: um domínio do tipo SAP, associado às proteínas ativadoras de esfingolipídios; um domínio catalítico integrante da superfamília das metalofosfatases (MPPs); e um domínio C-terminal. O domínio catalítico é caracterizado por uma organização composta por duas camadas de folhas β que constituem um núcleo central, circundado por hélices α , conferindo uma conformação típica das fosfoesterases do tipo calcineurina (*calcineurin-like phosphoesterases*) (Zhou *et al.*, 2016; Gorelik *et al.*, 2016).

As esfingomielinases são classificadas em três principais categorias: ácida, neutra e alcalina, com base no pH no qual apresentam atividade enzimática (Goni; Alonso, 2012). A EMA, ancorada na membrana plasmática e lisossomal via interação com esfingomielina, é codificada pelo gene SMPD1, com atividade regulada por fosforilação pós-traducional e translocação lisossomal em resposta a estresse (Schuchman, 2010).

A hidrólise da esfingomielina para ceramida, realizada pela EMA, representa um evento importante na transdução de sinais extracelulares, convertendo um componente estrutural de membrana em um lipídio sinalizador. Esse processo é ativado por estímulos como citocinas pró-inflamatórias e estresse oxidativo, alterando a composição de microdomínios lipídicos e modulando a atividade de proteínas de membrana (Beckmann *et al.*, 2014). A enzima é expressa em praticamente todos os tipos celulares e se localiza principalmente no compartimento lisossomal. Contudo, a EMA também pode ser localizada na superfície das células em resposta à algum estímulo, se ligando ao folheto externo da membrana (Figura 3) (Grassmé *et al.*, 2001).

Figura 3 - Formação de plataforma mediada por EMA



A EMA presente no lisossoma se desloca para o folheto da membrana plasmática diante um estímulo de ativação, onde a partir da quebra da esfingomielina, microdomínios de ceramida são formados. A união de receptores específicos facilita e/ou amplifica os processos de sinalização celular. Fonte: figura adaptada de BECKMANN *et al.*, 2014.

A ceramida gerada *in situ* atua como segundo mensageiro, promovendo a formação de plataformas enriquecidas em ceramida na membrana plasmática, que funcionam como sítios de organização de receptores e moléculas sinalizadoras. Essas plataformas facilitam a agregação de receptores como TNFR1, CD95/Fas e receptores *Toll-like*, amplificando vias de sinalização associadas à apoptose, ativação imune e inflamação (Gulbins; Grassmé, 2002; Hannun; Obeid, 2018). Nesse contexto, a produção de ceramida pela EMA tem sido implicada na ativação de vias intracelulares clássicas, incluindo a ativação do fator de transcrição NF- κ B e regulação da produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF, IL-1 β e IL-6 (Hannun; Obeid, 2018; Taniguchi; Okazaki, 2020).

Além disso, a sinalização dependente de ceramida está envolvida na regulação da permeabilidade mitocondrial, produção de espécies reativas de oxigênio e ativação de caspases, integrando respostas inflamatórias e apoptóticas. Esse conjunto de eventos evidencia que a EMA não atua apenas como enzima metabólica, mas como um modulador central da comunicação entre estresse celular, inflamação e morte

celular programada. A acumulação transitória de ceramida é, portanto, essencial para a precisão e magnitude dessas respostas (Hannun; Obeid, 2018; Schuchman, 2010).

Alterações na função EMA, bem como desequilíbrios no metabolismo dos esfingolipídios, estão associadas aos mecanismos envolvidos na patogênese de diversas doenças ou danos. Haus *et al.*, (2009) demonstraram em indivíduos com obesidade e diabetes que níveis elevados de ceramida plasmática e a atividade da EMA são preditores independentes de resistência à insulina e risco cardiovascular. Becker *et al.*, (2009), frisaram que a ceramida é um dos principais reguladores da inflamação e subsequente infecção nas vias aéreas de indivíduos com fibrose cística, sendo a normalização local das concentrações de ceramida pulmonar por inibidores da EMA uma estratégia para prevenir inflamação e infecção nesses indivíduos.

2.3.2 A inibição da EMA

Em síntese, sabe-se que a EMA e a ceramida por ela gerada estão implicadas em uma vasta gama de processos fisiopatológicos, incluindo apoptose, câncer e a progressão de doenças como *Niemann-Pick* (Kolesnick; Fusk, 2003; Morad; Cabot, 2012; Schuchman; Desnick, 2017). Dada sua centralidade nessas patologias, a modulação da atividade da EMA, particularmente sua inibição, emergiu como uma promissora estratégia terapêutica.

Estudos recentes indicam que a EMA desempenha um papel central na mediação dos efeitos dos antidepressivos (Kornhuber *et al.*, 2014). Em modelos experimentais de depressão induzida por estresse imprevisível, os antidepressivos amitriptilina e fluoxetina, apesar de atuarem por mecanismos distintos sobre neurotransmissores, reduziram a atividade cerebral da EMA em camundongos, restauraram a proliferação e a diferenciação neuronal no hipocampo, atenuaram comportamentos do tipo depressivo (Gulbins *et al.*, 2013). Em contrapartida, em camundongos deficientes em EMA, esses fármacos não promoveram alterações na neurogênese nem reverteram os comportamentos associados à depressão (Gulbins *et al.*, 2013). Evidências de estudos clínicos indicam que a nortriptilina, inibidora da recaptação de monoaminas e metabólito ativo da amitriptilina, foram capazes de favorecer a recuperação clínica após o AVC, independentemente da presença de sintomas depressivos, em alguns ensaios clínicos randomizados controlados por placebo (Robinson *et al.*, 2000; Jorge *et al.*, 2003; Chollet *et al.*, 2011; Park *et al.*,

2018). No entanto, outros estudos não observaram esses efeitos benéficos (*EFFECTS Trial Collaboration, 2020; Focus Trial Collaboration, 2019*). De modo geral, considera-se que os antidepressivos exerçam suas ações principalmente por meio da modulação dos sistemas de neurotransmissores monoaminérgicos (Kornhuber *et al.*, 2014).

A amitriptilina, considerada então um antidepressivo tricíclico, tem sido estudada como um potente inibidor funcional da EMA (Kornhuber *et al.*, 2008). É rapidamente absorvida após a administração oral e sofre intenso metabolismo de primeira passagem hepática, predominantemente mediado por enzimas oxidativas do citocromo P450 (Khalil *et al.*, 2024). O metabolismo subsequente, envolvendo reações de hidroxilação e glucuronidação catalisadas pelo CYP450, resulta na inativação dos compostos e posterior eliminação pela urina (Gillman, 2007). Em um modelo com camundongos sépticos, a inibição da EMA pela amitriptilina atenuou a resposta pró-inflamatória, aumentou a concentração de IL-10 e melhorou a sobrevivência dos animais (Xia *et al.*, 2019). Em concordância, Ji *et al.*, (2024) demonstraram que a AMT reduziu a inflamação endotelial e, com isso, melhorou a função endotelial vascular de aortas torácicas de camundongos C57BL/6.

A modulação farmacológica da atividade da EMA, seja através de inibidores específicos ou agentes que alteram o microambiente lisossomal, representa uma abordagem promissora, e a pesquisa contínua neste campo é essencial para desbloquear seu pleno potencial terapêutico.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a aplicação de um treinamento de força e a inibição da EMA na imunomodulação e no remodelamento muscular de camundongos infectados com a cepa Colombiana de *T. cruzi*.

3.2 Objetivos específicos

Em camundongos isogênicos C57/BL6 infectados com a cepa Colombiana de *T. cruzi*, sob treinamento de força, iniciado aos 45 dias de infecção (fase crônica inicial) e tratados com amitriptilina (inibidora funcional da EMA), avaliar:

- A eficácia do treinamento de força em gerar adaptações fisiológicas e

morfológicas;

- A quantificação da atividade da EMA nos tecidos cardíaco e esquelético, além do plasma dos animais;
- A quantificação dos mediadores inflamatórios (TNF, IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A) no macerado dos tecidos musculares cardíaco e esquelético;
- O perfil de mediadores inflamatórios sintetizado pelo tecido muscular esquelético;
- O padrão morfométrico (diâmetro da fibra) em cortes histológicos do tecido muscular esquelético.

4 METODOLOGIA

4.1 Cuidados éticos

Foram utilizados 76 camundongos machos da linhagem C57BL/6, com idade entre 7 e 10 semanas e massa corporal aproximada de 20g. Estes animais foram alocados no biotério central da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), em gaiolas de polipropileno e salas climatizadas com condições controladas de luminosidade (12h claro-escuro) e temperatura ($22,0 \pm 2^{\circ}\text{C}$). Os animais foram fornecidos pelo Centro de Ciência Animal (CCA) da mesma universidade e receberam água e ração sem restrições ou limites. O projeto de pesquisa foi submetido à Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFOP e aprovado sob o número de protocolo 4165300822.

4.2 Infecção

Em torno de 1,5 ml de sangue infectado com formas tripomastigotas sanguíneas da cepa Colombiana foi coletado por via plexo retro orbital de um animal de repique anestesiado com Cetamina e Xilazina (300 mg/kg e 30 mg/kg, respectivamente, com um volume de 100 μl). O sangue foi diluído em solução salina, realizou-se a contagem dos parasitos em microscópio óptico e, em seguida, um inóculo de 500 formas tripomastigotas da cepa Colombiana foi inoculado nos camundongos por via intraperitoneal.

A infecção ocorreu 45 dias antes do início do treinamento de força e do tratamento com amitriptilina. Durante este mesmo período até o início do treinamento e tratamento, os parasitos foram quantificados diariamente em microscopia óptica

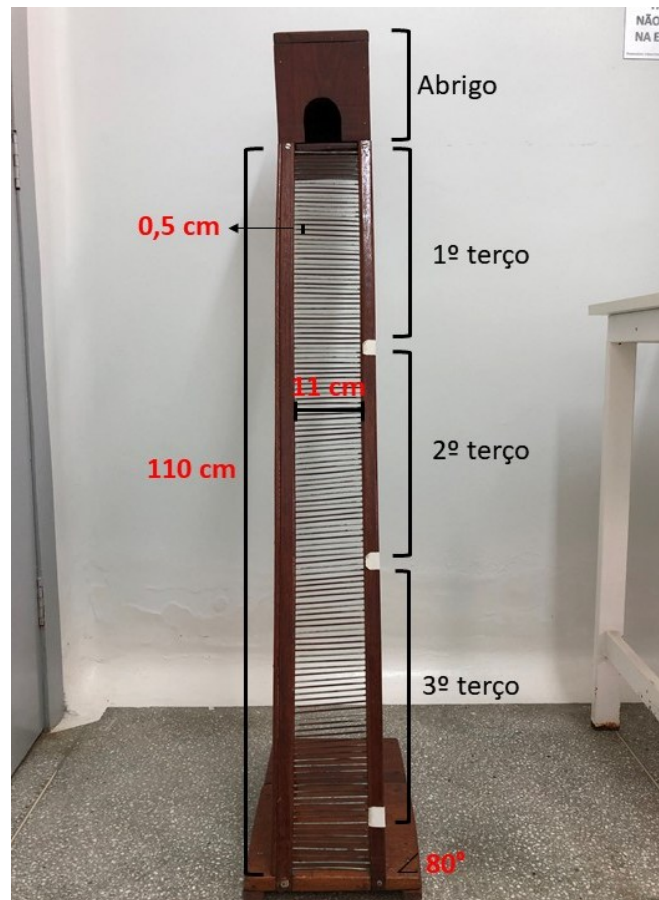
utilizando o método de Brener (1962). Para isso, 5 µl de sangue foram retirados da porção distal da cauda e contados em lâmina x lamínula (26x76mm) e o número de parasitos encontrados multiplicado pelo fator do microscópio, previamente calculado. Durante o mesmo período de 45 dias, a cada 15 dias, os animais foram submetidos à uma dose de 100 mg/kg de Bz por gavagem, a fim garantir que os animais chegassem vivos à fase crônica da infecção (de Souza *et al.*, 1996). O comprimido foi triturado em solução de água destilada + 0,5% de carboximetilcelulose sódica (CMC).

4.3 Treinamento de força

4.3.1 Características do modelo de treinamento

Foi aplicado um protocolo adaptado de treinamento de força de acordo com Cassilhas *et al.*, (2012), o qual se baseia em sucessivas escaladas com progressão de carga. A escada específica para o modelo de roedores possui dimensões de 110 cm de altura x 11 cm largura, inclinação de 80° e 0,5 cm de distância entre cada degrau. Um abrigo foi alocado ao topo para recuperação dos animais após a execução do exercício (Figura 4). Para reduzir as interferências relacionadas ao contato do peso fixado na cauda do animal com o solo, optou-se por utilizar apenas 100 cm de comprimento da escada durante as escaladas, não levando em consideração os 10 cm restantes entre o ponto de inicial de subida e o solo.

Figura 4 - Escada de treinamento para camundongos



Modelo de escada medindo 110 cm (sem contar o abrigo), degraus com largura de 11 cm e distância entre eles de 0,5 cm. A escada possui inclinação de 80°. Um abrigo encontra-se na parte superior como local de descanso dos camundongos ao final da escalada. Cada terço indicado equivale a 33,3 cm de comprimento. Fonte: arquivo pessoal.

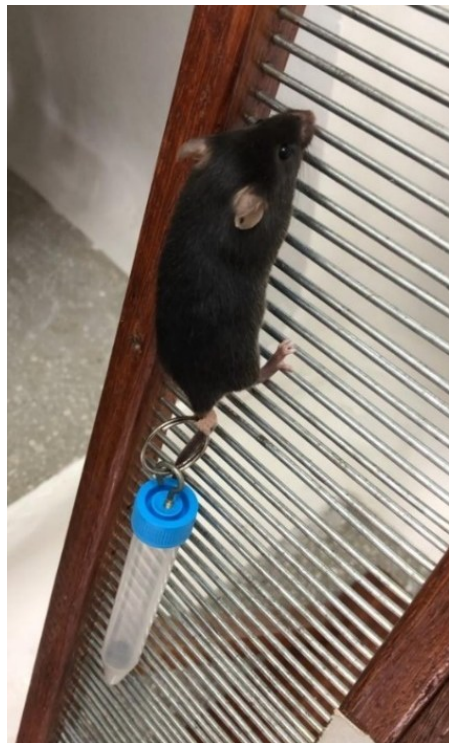
Além da escada, utilizou-se também tubos cônicos (*Falcon*) de 15 ml como recipiente da carga que foi representada por “chumbadas para pesca” com diferentes pesos. Uma pequena argola de metal envolta por um pedaço de bandagem elástica foi utilizada como base de suporte para inserção da carga (Figura 5 e 6).

Figura 5 - Carga de treinamento



Tubo cônico de plástico com capacidade de 15 ml, um pequeno gancho acoplado à tampa, uma tira de material elástico enrolado na argola de metal e “chumbadas” para pesca. Fonte: Arquivo pessoal.

Figura 6 - Camundongo em treinamento



Representação do sistema de carga acoplado à cauda do camundongo durante a escalada na escada. Fonte: Arquivo pessoal.

4.3.2 Adaptação ao treinamento de força

Uma semana antes do início do treinamento os camundongos passaram por um processo de adaptação na escada durante 5 dias consecutivos, que foi realizado com o intuito de adaptá-los à atividade. Para isso, a escada foi demarcada em 3 terços iguais (Figura 4). Inicialmente, o camundongo era colocado no abrigo de descanso durante 2 minutos. Logo após, o mesmo era posicionado na demarcação inicial do primeiro terço da escada (33,3 cm de distância até o topo), mais próximo do topo, onde realizou a escalada por 3 vezes consecutivas até conquistar mais 2 minutos de descanso. Após o descanso, o camundongo era posicionado no segundo terço da escada (66,6 cm de distância até o topo) e realizou a escalada por mais 3 vezes consecutivas. Por fim, após nova recuperação de 2 minutos, o camundongo era posicionado no terceiro terço da escada (100 cm de distância até o topo) e realizou a escalada completa por 3 vezes consecutivas, finalizando o exercício. Os detalhes da progressão do exercício de adaptação estão descritos na tabela 3 abaixo:

Tabela 3 - Progressão de carga na adaptação ao exercício

1º Dia	2º Dia	3º Dia	4º Dia	5º Dia
Sem carga	Sem carga	Tubo vazio	50% MC	50% MC
3 x 33,3 cm (1º terço)	3 x 33,3 cm (1º terço)	3 x 33,3 cm (1º terço)	3 x 33,3 cm (1º terço)	3 x 33,3 cm (1º terço)
2 min descanso	2 min descanso	2 min descanso	2 min descanso	2 min descanso
3 x 66,6 cm (2º terço)	3 x 66,6 cm (2º terço)	3 x 66,6 cm (2º terço)	3 x 66,6 cm (2º terço)	3 x 66,6 cm (2º terço)
2 min descanso	2 min descanso	2 min descanso	2 min descanso	2 min descanso
3 x 100 cm (3º terço)	3 x 100 cm (3º terço)	3 x 100 cm (3º terço)	3 x 100 cm (3º terço)	3 x 100 cm (3º terço)

Legenda: MC = massa corporal.

4.3.3 Teste de 3 RM (3 repetições máximas)

Dois dias após a última sessão de adaptação, todos os animais do estudo passaram por um teste de repetição máxima (Ferraresi *et al.*, 2015), que visa avaliar a capacidade de carga total suportada em 3 escaladas consecutivas até o topo da escada. O teste consistia em subir a escada em seu comprimento total (100 cm), inicialmente com 80% da massa corporal fixado à cauda. Caso o animal conseguisse completar a subida por 3 vezes consecutivas, a carga era aumentada em 10%, e, após 2 minutos de descanso, outras 3 subidas eram realizadas. Este procedimento foi realizado até que o animal não suportasse subir 3 vezes consecutivas com o

respectivo peso. O teste era interrompido quando o animal não conseguia completar a subida, mesmo após ser estimulado por toques suaves na cauda, utilizando apenas a mão do aplicador do teste por três vezes consecutivas. Caso o animal não suportasse a carga inicial estipulada, a mesma era subtraída em 10%, e após os 2 minutos de descanso, uma nova tentativa era realizada. A carga sofreria decréscimos até que o animal conseguisse completar a subida 3 vezes consecutivas. Sendo assim, a carga máxima suportada na última sessão completa de 3 subidas consecutivas foi considerada o 3RM do animal. O teste de 3RM foi realizado em todos os grupos, ao início e ao fim do período de treinamento.

4.3.4 Protocolo de treinamento

A aplicação do protocolo de treinamento de força iniciou-se 48h após o primeiro teste de 3RM, sendo realizado de segunda à sexta-feira (5x/semana), durante as manhãs e com intervalo mínimo de 24h entre as sessões. Cada animal realizou 8 séries de escalada com sobrecarga progressiva fixada à cauda, e o tempo de descanso no abrigo entre cada série foi de 1 minuto. O treinamento teve duração total de 8 semanas. Segue abaixo a tabela com os detalhes de progressão de carga de acordo com as semanas:

Tabela 4 - Progressão de carga ao longo de 8 semanas de treinamento

Séries	Carga da 1° e 2° semanas		Carga da 3° semana		Carga da 4° semana		Carga da 5° e 6° semanas		Carga da 7° semana		Carga da 8° semana	
	Com infecção	Sem infecção	Com infecção	Sem infecção	Com infecção	Com infecção	Sem infecção	Sem infecção	Com infecção	Sem infecção	Com infecção	Sem infecção
1° e 2°	50%		60%		70%		70%	80%	70%	90%	70%	90%
3° e 4°	75%		85%		95%		95%	105%	95%	115%	95%	115%
5° e 6°	90%		100%		110%		110%	120%	110%	130%	110%	130%
7° e 8°	100%		110%		120%		120%	130%	120%	140%	120%	140%

Os dados de velocidade da escalada também foram coletados ao longo do período de treinamento. Com auxílio de cronômetros (*Cronobio*[®]), o tempo de duração total da escalada das séries pares foi registrado, ou seja, avaliou-se a segunda série de cada uma das 4 cargas.

4.4 Tratamento com amitriptilina

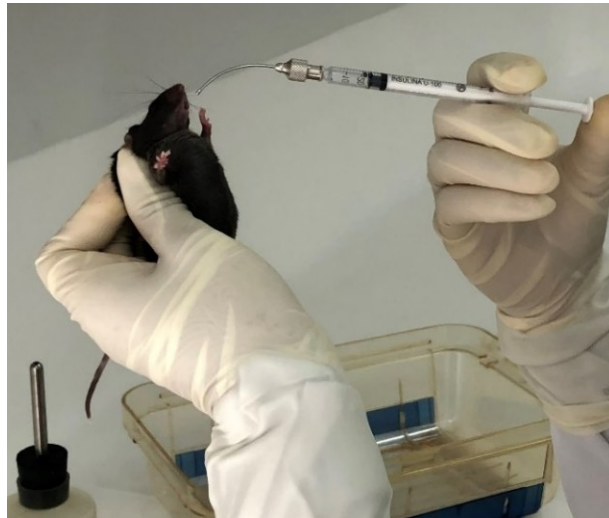
A amitriptilina é um antidepressivo tricíclico apresentado como um inibidor funcional da enzima EMA (Kornhuber *et al.*, 2008; Kornhuber; Hoertel; Gulbins, 2022). Neste contexto, uma dose de 5 mg/kg de xarope de cloridrato de amitriptilina (composição: cloridrato de amitriptilina 0,65mg/ml + suspensão q.s.p 500ml) foi administrada por gavagem nos animais (Figura 7) (Scheuermann *et al.*, 2021). O grupo sem tratamento recebeu apenas a suspensão do xarope (composição: nipagim 0,2% + álcool etílico 2% + aerosil 0,3g + CMC 0,6g + solução aquosa q.s.p 500ml). A dose foi administrada diariamente no período da manhã, previamente às sessões de treinamento. O xarope de cloridrato de amitriptilina foi produzido pela farmácia de manipulação “Acurácia Pharmaceutica” (Mariana, MG).

Figura 7 - Xarope de Cloridrato de Amitriptilina



O frasco à esquerda corresponde ao xarope de cloridrato de amitriptilina, enquanto o frasco à direita contém apenas a suspensão do xarope. Fonte: Arquivo pessoal.

Figura 8 - Camundongo recebendo tratamento com AMT via gavagem

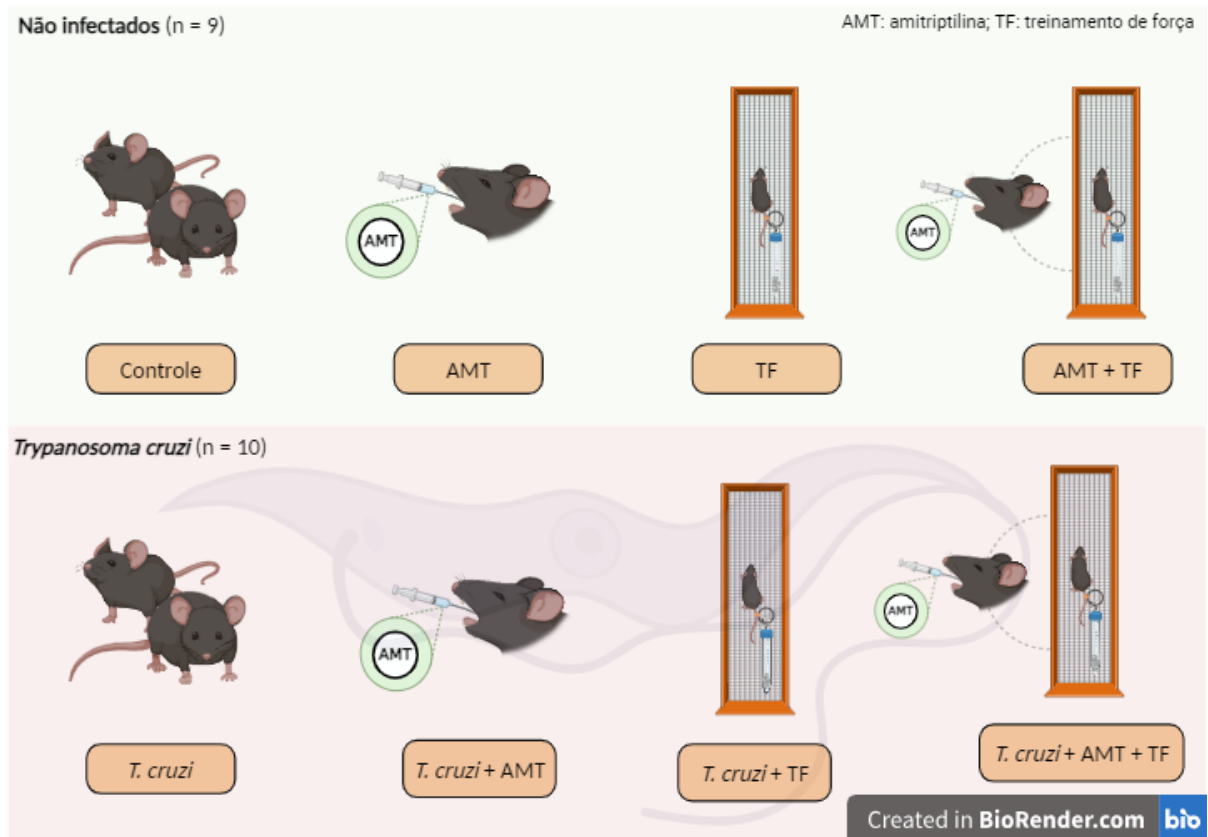


Procedimento de tratamento por via gavagem em camundongo realizado com agulha curva de ponta esférica (arredondada), permitindo a deposição do volume diretamente no estômago ou na porção distal do esôfago. Fonte: Arquivo pessoal.

4.5 Delineamento experimental, linha do tempo e eutanásia

Ao início da experimentação no CCA, os animais foram separados em 8 grupos, sendo eles: *T. cruzi* (n = 10), *T. cruzi* + Amitriptilina (AMT) (n = 10), *T. cruzi* + Treinamento de força (TF) (n = 10), *T. cruzi* + AMT + TF (n = 10), Controle para todas as variáveis (n = 9), AMT (n = 9), TF (n = 9), AMT + TF (n = 9) (Figura 9). Para o cálculo do tamanho da amostra foi utilizado o pacote estatístico *Bioestat* 5.3. Considerando a diferença entre as médias da variável TNF nos grupos treinado infectado e somente treinado (Moreira *et al.*, 2014). Foi observada a diferença de $2,5 \times 10^3$ pg/ml, e um desvio padrão do erro de 1,1. De acordo com os dados citados, e considerando um poder de teste de 85%, obteve-se tamanho de amostra de 8 animais por grupo. Levando em consideração uma possível perda amostral de 25%, tem-se como referência final 10 animais por grupo.

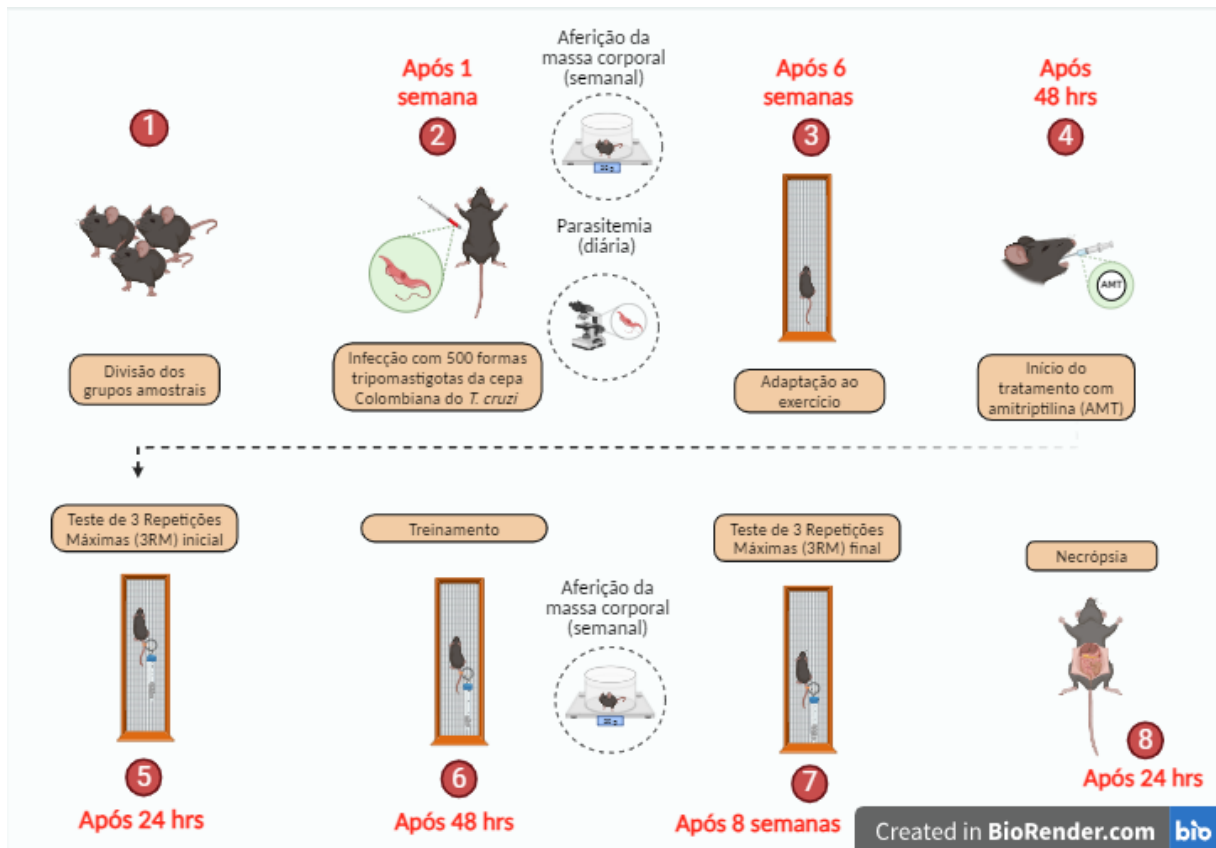
Figura 9 - Grupos experimentais



Os animais foram distribuídos nos seguintes grupos experimentais: controle; grupo AMT, no qual os animais receberam tratamento com amitriptilina por via gavagem; grupo TF, submetido ao treinamento em escada; grupo AMT + TF; grupo *T. cruzi*; grupo *T. cruzi* + AMT; grupo *T. cruzi* + TF; e grupo *T. cruzi* + AMT + TF. Legenda: Amitriptilina = AMT; Treinamento de força = TF. Fonte: *Biorender*

Durante a fase aguda da infecção, os grupos infectados foram avaliados quanto à parasitemia. A partir da transição para a fase crônica da infecção, iniciou-se o tratamento e treinamento, além da medida semanal de massa corporal dos animais durante todo o período de experimentação, por meio de uma balança eletrônica semi-analítica modelo BL3200H (*Shimadzu*®), conforme a figura 10 abaixo:

Figura 10 - Linha do tempo experimental



(1) Primeiramente, todos os animais foram agrupados em diferentes grupos. (2) Após 1 semana, os animais foram infectados com a cepa Colombiana do *T. cruzi*. (3) Após 6 semanas (de aferição da massa corporal e parasitemia), os animais passaram pela adaptação ao exercício. (4) 48h após fim da adaptação, iniciou-se o tratamento com amitriptilina. (5) 24h após o início do tratamento, foi aplicado o teste de 3RM inicial. (6) Início do protocolo de treinamento de força. (7) Após 8 semanas de treinamento, foi aplicado o teste de 3RM final. (8) 24h após o fim do teste, os animais foram eutanasiados. Fonte: Biorender

A eutanásia ocorreu ao final de 8 semanas de tratamento/treinamento. Os animais foram sedados com uma dosagem intraperitoneal de Cetamina e Xilazina (300 mg/kg e 30 mg/kg, respectivamente, com um volume de 100µl) e com auxílio de uma pipeta *Pasteur* de vidro com 50 µl de heparina, em torno de 1 ml de sangue foi coletado pelo plexo retro orbital. Após o óbito, os animais foram cuidadosamente abertos para retirada do coração, baço, fígado e quadríceps. Os fragmentos teciduais foram imediatamente banhados com PBS 1x, pesados, seccionados e devidamente armazenados para futuras análises imunológicas e histológicas.

4.6 Citometry Bead Array (CBA)

As citocinas (TNF, IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 e IL-17A) foram dosadas no homogenato dos tecidos musculares cardíaco e esquelético, por meio da técnica de

CBA utilizando o kit *Biosciences*® Th1/Th2/Th17 murino (CA, EUA). Primeiramente, realizou-se a diluição seriada dos padrões de citocinas, seguindo as recomendações do fabricante. As amostras foram incubadas com um mix contendo “beads” específicas conjugadas à anticorpos de captura para cada alvo avaliado. Posteriormente, adicionou-se em cada tubo o reagente de detecção fluorescente (*Phycoerythrin*) e os mesmos foram mantidos em descanso por 2 horas ao abrigo de luz. Logo após, os tubos foram lavados com a adição de *Wash Buffer* e levados para centrifugação a 200 x g durante 5 minutos. Após a lavagem, ocorreu a ressuspensão do *pellet* de *beads* em *Wash Buffer*. A leitura das amostras foi realizada no citômetro *FACS Calibur Biosciences*® (CA, EUA), disponível no Laboratório Multiusuário de Citometria de Fluxo, do Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas (NUPEB) da UFOP. As análises foram realizadas por meio do *BD*® *CBA Analysis Software*, levando em consideração à intensidade de fluorescência gerada pelas amostras, as quais foram quantificadas (pg/ml) de acordo com a curva padrão estabelecida pelo programa.

4.7 Atividade da EMA

A atividade da EMA foi avaliada no homogenato dos tecidos musculares cardíaco e esquelético seguindo diretrizes do kit ab190554 *Acidic Sphingomyelinase Assay* da *Abcam*® pelo método de fluorescência. O experimento foi cuidadosamente realizado em placas de 96 poços com fundo escuro, específicas para este método de análise. Para leitura das placas, utilizou-se o leitor multimodo Victor™ X3 da marca *PerkinElmer*. O tempo de excitação da molécula (fluorófilo) utilizado foi de 1s.

4.8 Análise histológica

Para avaliação do infiltrado inflamatório e do diâmetro da fibra muscular esquelética foi utilizado o músculo glúteo que, após ser dissecado, foi imerso em formalina tamponada a 10% por no mínimo 24 horas. Posteriormente as amostras foram desidratadas em séries crescentes de álcool (70%, 80%, 90%, 100%) e xilol e embebidos em parafina líquida para inserção em parafina histológica. Os cortes foram feitos em micrótomo rotativo em seções de 5 µm de espessura utilizando navalha de aço. Cortes histológicos seriados foram coletados utilizando um de cada 10 seções, os quais foram desparafinizados (reidratados) e corados com hematoxilina e eosina.

Após a coloração, as lâminas foram desidratadas em séries crescentes de álcool e xilol e montadas com lamínula e *Entellan*® (Merck, Alemanha).

O infiltrado inflamatório foi avaliado pela quantificação do número de núcleos celulares encontrados em 10 imagens histológicas no aumento de 20x, obtidas pelo microscópio Leica DM 5000 B (*Carl Zeiss AxionVision* 4.8.3) e examinadas pelo software de análise de imagens ImageJ versão 6.0.

O diâmetro da fibra foi mensurado através da área de secção transversa do músculo glúteo, em 100 imagens histológicas com aumento de 40x, adquiridas em microscópio Leica DM 5000 B (*Carl Zeiss AxionVision* 4.8.3) e examinadas pelo software de análise de imagens ImageJ versão 6.0.

4.9 Análise estatística

O software *GraphPad Prism* 8.0.1 foi utilizado para todas as análises. Para averiguar a distribuição dos dados foi realizado o teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Para dados paramétricos e análise de variância utilizou-se o teste *one-way* ANOVA seguido do teste de *Tukey* para múltiplas comparações. Os dados estão apresentados sobre a forma de média e desvio padrão (DP). O nível de significância adotado para as análises foi de $p \leq 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 Infecção e sobrevivência

A infecção pela cepa Colombiana de *T. cruzi* foi confirmada por meio do método de Brener (1962). Nos primeiros 45 dias de infecção não houve morte entre os animais. Após o período de cronificação e início do treinamento/tratamento com amitriptilina, 3 mortes de animais infectados foram registradas, sendo um animal do grupo infectado e dois animais do grupo infectado tratado com amitriptilina, restando 73 animais.

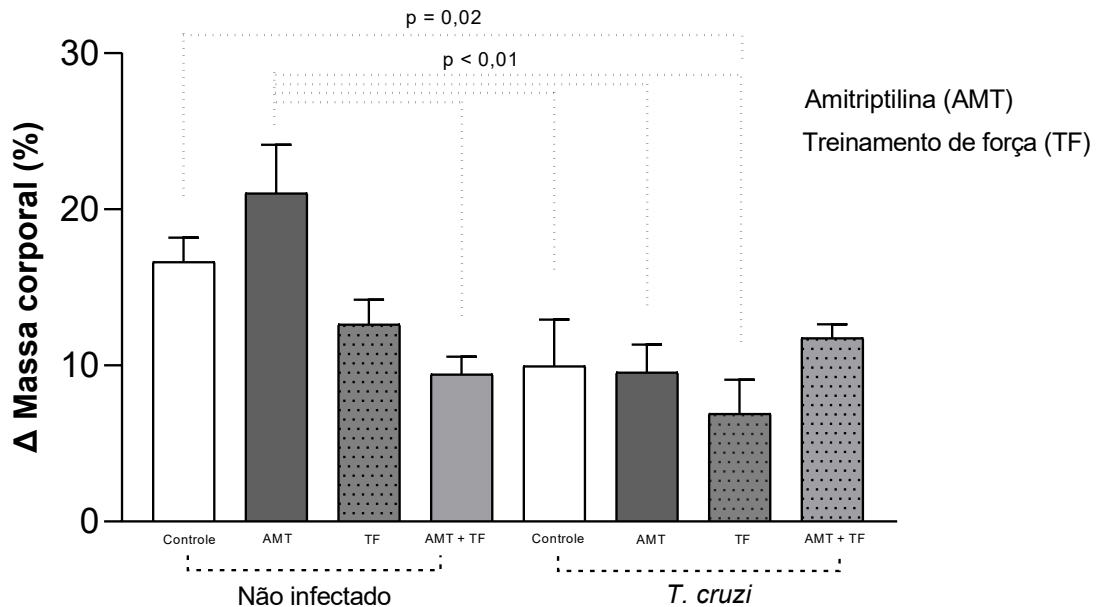
5.2 Dados do treinamento de força

5.2.1 Variação da massa corporal e peso relativo do coração, baço e fígado

A variação da massa corporal dos animais (Figura 11) consiste em indicar, durante um determinado período de tempo, a relação entre ganho/perda de massa

corporal dos animais. Dessa forma, tem-se: (massa corporal final – massa corporal inicial / massa corporal inicial x 100).

Figura 11 - Variação da massa corporal



Foi observada diferença significativa entre os tratamentos para variação da massa corporal ($F [7, 61] = 4.920$; $p = 0,0002$). Os grupos AMT + TF ($n = 9$), *T. cruzi* ($n = 9$), *T. cruzi* + AMT ($n = 7$), *T. cruzi* + TF ($n = 9$) foram estatisticamente diferentes do grupo AMT ($n = 9$) ($p < 0,01$). O grupo *T. cruzi* + TF foi diferente do grupo controle sem infecção ($p = 0,02$). Para análise de variância utilizou-se o teste *one-way* ANOVA e teste *post-hoc* de *Tukey* para múltiplas comparações. Dados expressos em média \pm DP.

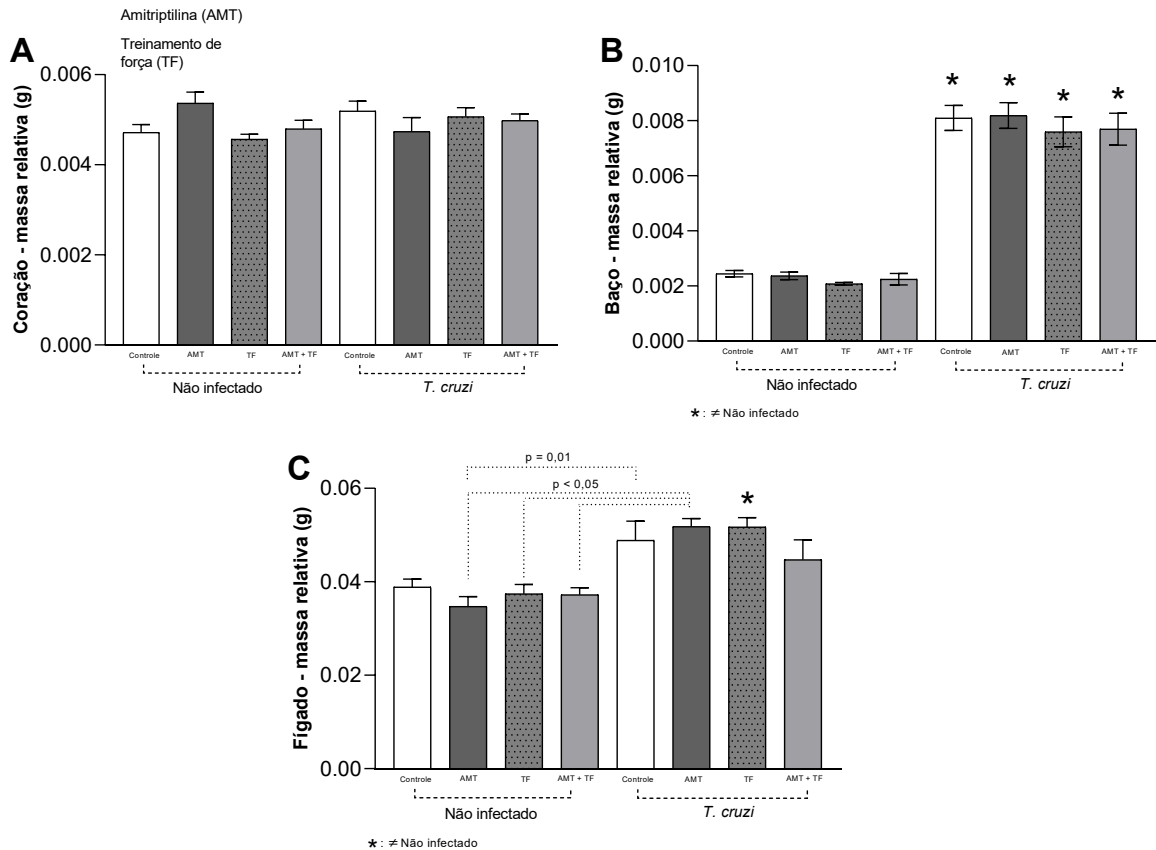
Observa-se que os animais infectados (com exceção do grupo *T. cruzi* + AMT + TF) e o grupo AMT + TF apresentaram uma menor variação da massa corporal quando comparados ao grupo AMT. O mesmo ocorreu com o grupo AMT + TF, sugerindo um potencial efeito do treinamento de força na redução de massa corporal, uma vez que o grupo apenas tratado (AMT) apresentou um expressivo ganho de massa corporal.

Após 45 dias de infecção e 8 semanas de treinamento e/ou tratamento, não foi observada diferença significativa entre os grupos frente à massa relativa do coração (Figura 12A). Em relação ao baço (Figura 12B), os quatro grupos infectados foram estatisticamente diferentes dos quatro grupos não infectados, apresentando maiores pesos relativos para o baço.

Para os dados de massa relativa do fígado (Figura 12C), foram observadas diferenças significativas entre os grupos *T. cruzi* e AMT, sendo que o grupo infectado apresentou maior peso relativo quando comparado ao grupo tratado. Além disso, o grupo *T. cruzi* + AMT também apresentou valores superiores da massa hepática em

comparação aos grupos não infectados AMT, TF e AMT + TF. Por fim, o grupo *T. cruzi* + TF apresentou maior peso relativo do fígado quando comparado aos quatro grupos não infectados.

Figura 12 - Massa relativa do coração, baço e fígado

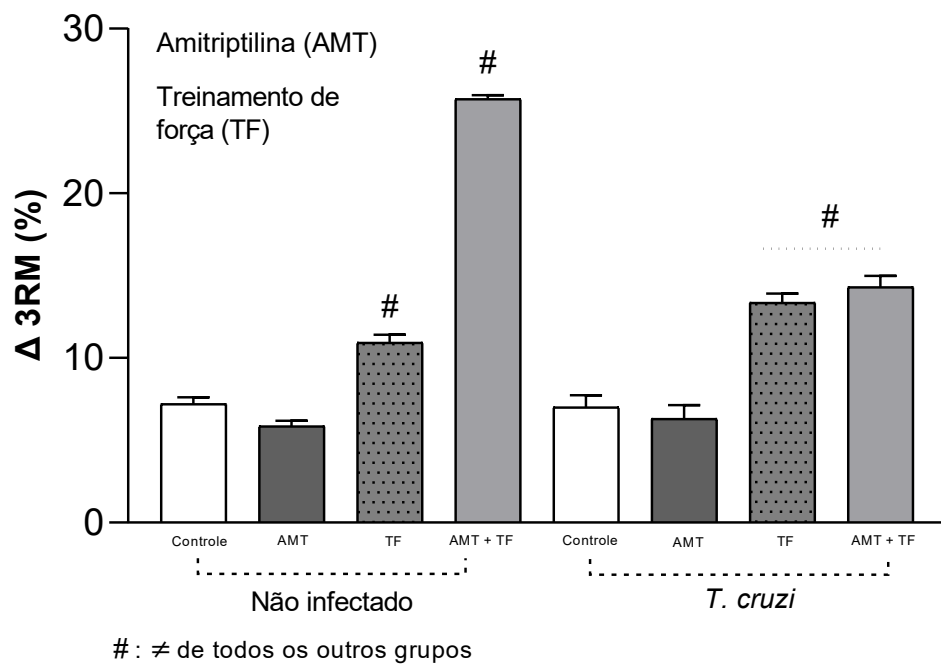


(A) Não foram observadas diferenças significativas para a massa relativa do coração. (B) Para a massa relativa do baço, houve diferença entre os tratamentos ($F [7, 62] = 60,01; p < 0,0001$). Os grupos infectados foram diferentes dos grupos não infectados (*: $p < 0,05$). (C) Diferença entre os tratamentos ($F [7, 62] = 6,148; p < 0,0001$) na massa relativa do fígado. O grupo *T. cruzi* + AMT ($n = 7$) foi diferente dos grupos AMT + TF ($n = 9$), TF ($n = 9$) e AMT ($n = 9$) ($p < 0,05$). O grupo *T. cruzi* ($n = 9$) foi diferente do grupo AMT ($p = 0,01$). O grupo *T. cruzi* + TF ($n = 9$) foi diferente de todos os outros grupos não infectados (*: $p < 0,05$). Para análise de variância utilizou-se o teste *one-way* ANOVA e teste *post-hoc* de *Tukey* para múltiplas comparações. Dados expressos em média \pm DP.

5.2.2 Variação do teste de 3RM

O teste de 3RM foi aplicado em dois momentos: pré-treinamento e pós-treinamento. Com o intuito de obter o índice de variação no ganho de força dos animais (Figura 13), tem-se $(3RM \text{ final} - 3RM \text{ inicial} / 3RM \text{ inicial} \times 100)$.

Figura 13 - Variação do 3RM



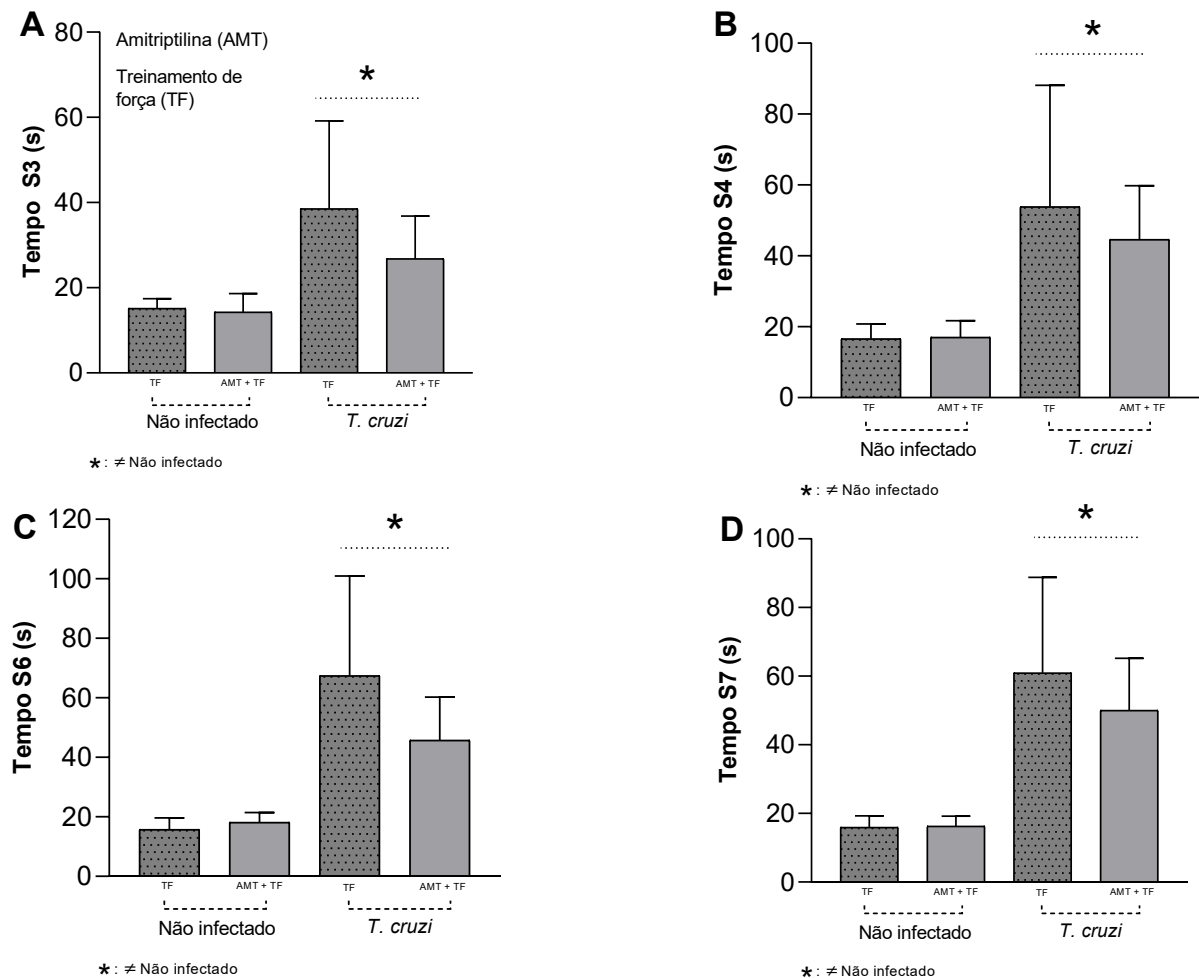
Diferença entre os tratamentos ($F [7, 55] = 174,0; p < 0,0001$). Os grupos TF ($n = 9$), AMT + TF ($n = 9$), *T. cruzi* + TF ($n = 8$) e *T. cruzi* + AMT + TF ($n = 9$) foram diferentes de todos os outros grupos (#: $p < 0,05$). Para análise de variância utilizou-se o teste *one-way* ANOVA e teste *post-hoc* de Tukey para múltiplas comparações. Dados expressos em média \pm DP.

Os grupos que foram treinados obtiveram maior variação no teste de 3RM quando comparados aos demais. Levando em consideração os grupos não infectados, aqueles que realizaram o treinamento de força diferiram entre si, no qual o grupo tratado e treinado obteve maior percentual de variação quando comparado ao grupo apenas treinado. Em relação aos grupos infectados, o treinamento promoveu aumento no ganho de força, de forma similar aos animais que treinaram e receberam AMT. Ao comparar o treinamento entre os grupos não infectados e infectados, os animais com a infecção obtiveram uma maior variação no ganho de força quando comparado ao grupo treinado sem infecção.

5.2.3 Tempo de duração da escalada

Durante as sessões de treinamento, cada animal realizou 8 séries com progressão de 4 cargas. Dito isso, cada animal subiu todo o comprimento da escada 2x com a mesma carga. A média do tempo de duração da escalada foi calculada nas semanas 3, 4, 6 e 7 (Figura 14):

Figura 14 - Duração média de escalada por semana



(A) Diferença entre os tratamentos na semana 3 ($F [3, 33] = 11,14; p < 0,0001$). Os grupos *T. cruzi* + TF ($n = 8$) e *T. cruzi* + AMT + TF ($n = 9$) foram diferentes dos grupos não infectados (*: $p < 0,05$). (B) Diferença entre os tratamentos na semana 4 ($F [3, 32] = 9,115; p = 0,0002$). Os grupos *T. cruzi* + TF e *T. cruzi* + AMT + TF ($n = 9$) foram diferentes dos grupos não infectados (*: $p < 0,05$). (C) Diferença entre os tratamentos na semana 6 ($F [3, 34] = 16,01; p < 0,0001$). Os grupos *T. cruzi* + TF ($n = 8$) e *T. cruzi* + AMT + TF ($n = 9$) foram diferentes dos grupos não infectados (*: $p < 0,05$). (D) Diferença entre os tratamentos na semana 7 ($F [3, 34] = 18,89; p < 0,0001$). Os grupos *T. cruzi* + TF ($n = 8$) e *T. cruzi* + AMT + TF foram diferentes dos grupos não infectados (*: $p < 0,05$). Para análise de variância utilizou-se o teste *one-way* ANOVA e teste *post-hoc* de *Tukey* para múltiplas comparações. Dados expressos em média \pm DP.

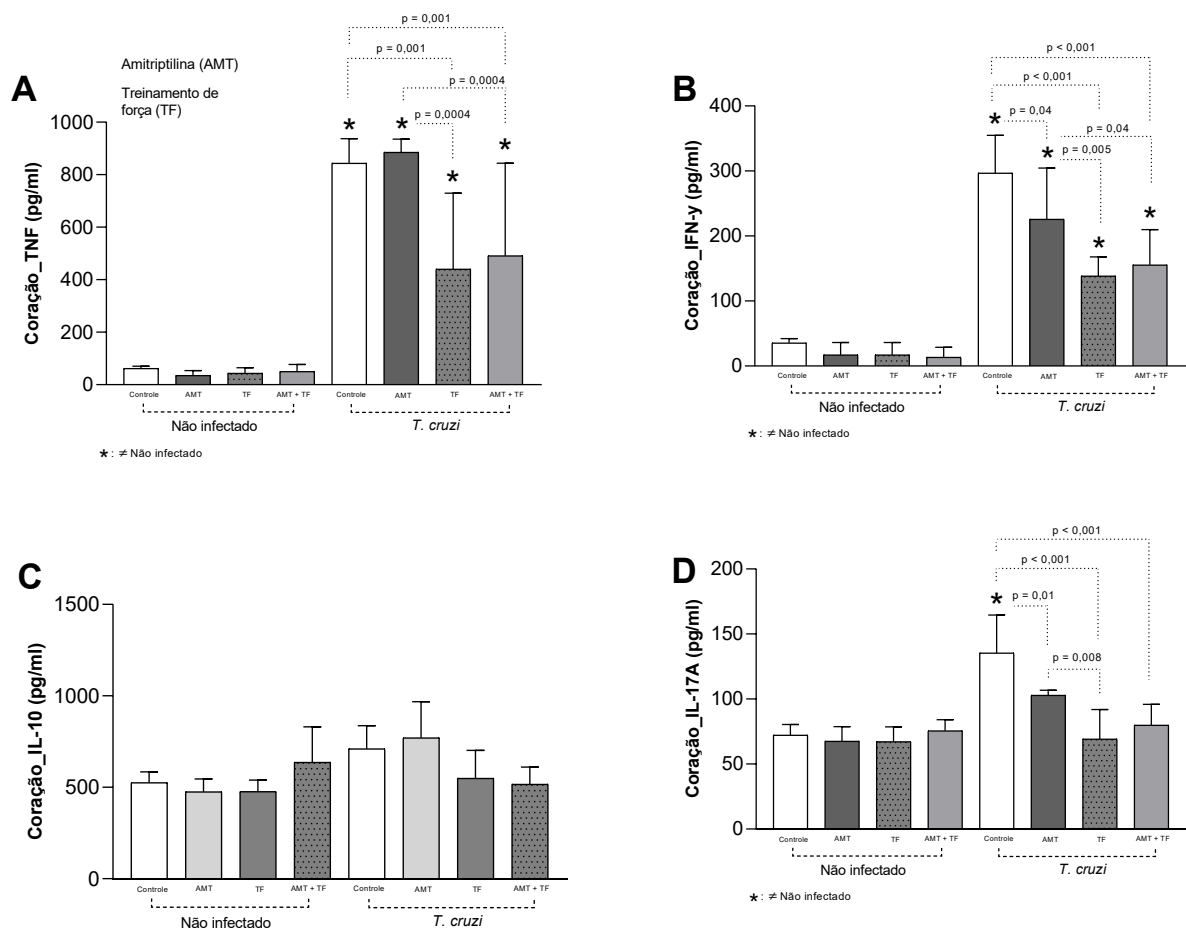
Observa-se que no decorrer das 4 semanas avaliadas (3^a, 4^a, 6^a e 7^a), a média de duração de escalada dos animais infectados foi mais elevada quando comparada aos animais sem a infecção, sugerindo que a infecção possa ter gerado letargia nos animais para a execução das séries. A presença da AMT não alterou o padrão observado durante a execução das séries.

5.3 Perfil inflamatório dos tecidos musculares cardíaco e esquelético

A concentração das citocinas TNF, IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 e IL-17A, foi avaliada no homogenato de fragmentos de coração (Figura 15) e do glúteo (Figura 16).

No tecido cardíaco, as concentrações de TNF (A), IFN- γ (B) foram mais elevadas em animais infectados quando comparadas àqueles sem infecção. O comportamento de TNF, IFN- γ e IL-17A (D) mostrou-se semelhante entre os animais infectados, porém o treinamento de força, associado à AMT ou não, reduziu a concentração destes mediadores em relação aos animais infectados. Para o IFN- γ , animais infectados e tratado com AMT apresentaram níveis reduzidos em comparação ao grupo apenas infectado. Não foi observada diferença para as concentrações de IL-10 (C) no tecido cardíaco

Figura 15 - Perfil inflamatório de TNF (A), IFN- γ (B) e IL-10 (C) e IL17A (D) no tecido cardíaco

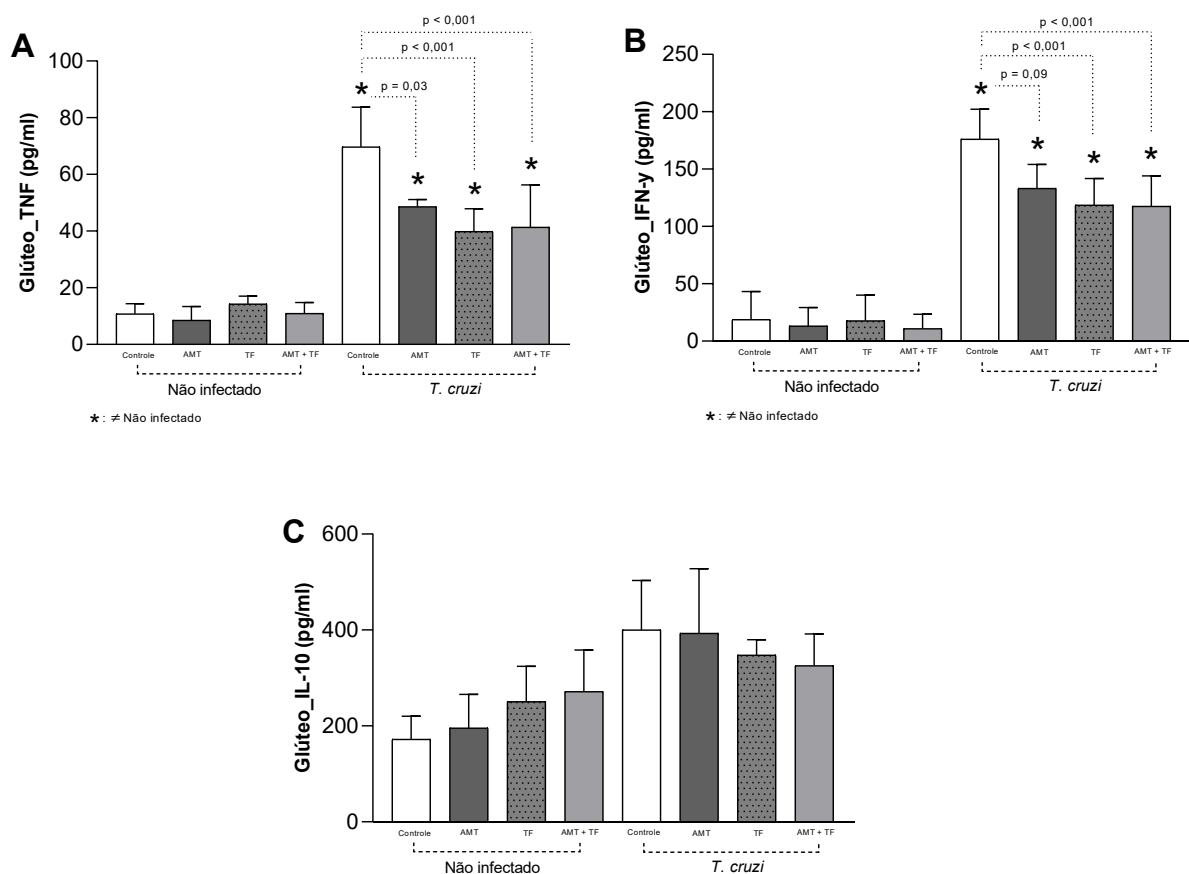


(A) TNF: diferença entre os tratamentos ($F [7, 51] = 39,58$; $p < 0,0001$). O grupo *T. cruzi* ($n = 8$) foi diferente dos grupos *T. cruzi* + TF ($n = 8$) ($p < 0,001$) e *T. cruzi* + AMT + TF ($n = 8$) ($p = 0,001$). O grupo *T. cruzi* + AMT ($n = 7$) foi diferente dos grupos *T. cruzi* + TF ($p = 0,0004$) e *T. cruzi* + AMT + TF ($p = 0,0004$). Os grupos infectados foram diferentes dos grupos não infectados (*: $p < 0,05$). (B) IFN- γ : diferença entre os tratamentos ($F [7, 51] = 48,69$; $p < 0,0001$). O grupo *T. cruzi* foi diferente do grupo *T.*

cruzi + AMT (n= 7) ($p = 0,04$) e dos grupos *T. cruzi* + TF ($p < 0,001$) e *T. cruzi* + AMT + TF ($p < 0,001$). O grupo *T. cruzi* + AMT diferiu do grupo *T. cruzi* + TF ($p = 0,005$) e *T. cruzi* + AMT + TF ($p = 0,04$). Os grupos infectados foram diferentes dos grupos não infectados (*: $p < 0,05$). (C) Para IL-10, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos. (D) IL-17A: diferença entre os tratamentos (F [7, 52] = 16,48; $p < 0,0001$). O grupo *T. cruzi* foi diferente dos grupos *T. cruzi* + TF ($p < 0,001$) e *T. cruzi* + AMT + TF ($p < 0,001$). O grupo *T. cruzi* + AMT foi diferente do grupo *T. cruzi* + TF ($p = 0,008$). O grupo *T. cruzi* diferiu de todos os grupos não infectados (*: $p < 0,05$). Para análise de variância utilizou-se o teste *one-way* ANOVA e teste *post-hoc* de Tukey para múltiplas comparações. Dados expressos em média \pm DP.

No tecido esquelético, as concentrações de TNF (A) e IFN- γ (B) apresentaram-se significativamente mais elevadas nos grupos infectados em relação aos grupos não infectados. Para este tecido, e fazendo uma análise entre os quatros grupos infectados, além do treinamento de força (associado ou não à AMT), a AMT por si só também foi capaz de reduzir as concentrações destes mediadores. A IL-10 (C) não apresentou diferenças significativas em sua concentração entre os grupos amostrais.

Figura 16 - Perfil inflamatório de TNF (A), IFN- γ (B) e IL-10 (C) no tecido esquelético



(A) TNF: diferença entre os tratamentos (F [7, 41] = 36,02; $p < 0,0001$). O grupo *T. cruzi* (n = 8) foi diferente do grupo *T. cruzi* + AMT (n= 7) ($p = 0,03$) e dos grupos *T. cruzi* + TF (n = 8) ($p < 0,001$) e *T. cruzi* + AMT + TF (n = 8) ($p < 0,001$). Os grupos infectados foram diferentes dos grupos não infectados (*: $p < 0,05$). (B) IFN- γ : diferença entre os tratamentos (F [7, 55] = 74,05; $p < 0,0001$). O grupo *T. cruzi* foi diferente do grupo *T. cruzi* + AMT ($p = 0,09$) e dos grupos *T. cruzi* + TF ($p < 0,001$) e *T. cruzi* + AMT

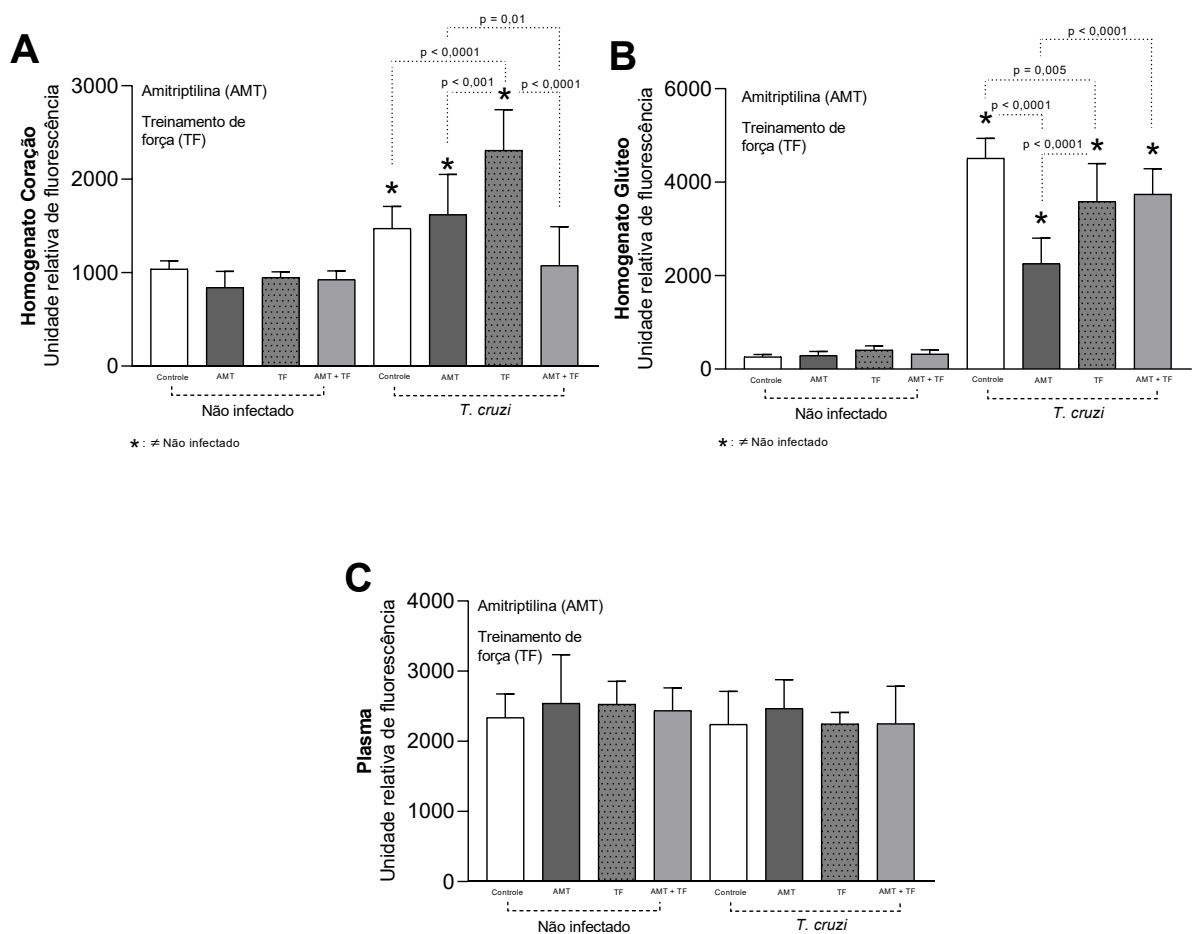
+ TF ($p < 0,001$). Os grupos infectados foram diferentes dos grupos não infectados (*: $p < 0,05$). (C) Para IL-10, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos. Para análise de variância utilizou-se o teste *one-way* ANOVA e teste *post-hoc* de Tukey para múltiplas comparações. Dados expressos em média \pm DP.

Em esclarecimento à ausência dos resultados para IL-2, IL-4, IL-6 (ambos os tecidos) e IL-17A (apenas para o tecido esquelético), ressaltamos que não foi possível realizar as análises devido à não detecção destes mediadores nas amostras apresentadas pelo método de CBA.

5.4 Atividade da esfingomielinase ácida

Com o objetivo de investigar alterações no metabolismo lipídico associadas ao modelo experimental proposto, a atividade da EMA foi analisada nos tecidos cardíaco e muscular esquelético, bem como no plasma dos animais, e apresentadas na figura 17 abaixo.

Figura 17 - Atividade da EMA no homogenato do coração (A), homogenato do glúteo (B) e plasma (C)



(A) Homogenato do coração: diferença entre os tratamentos (F [8, 47] = 22,39; $p < 0,0001$). O grupo *T. cruzi* ($n = 7$) foi diferente do grupo *T. cruzi* + TF ($n = 7$) ($p < 0,0001$). O grupo *T. cruzi* + AMT + TF ($n = 7$) foi diferente dos grupos *T. cruzi* + TF ($p < 0,0001$) e *T. cruzi* + AMT ($n = 7$) ($p = 0,01$) sendo estes dois últimos diferentes entre si ($p = 0,001$). Os grupos infectados foram diferentes dos grupos não

infectados, com excessão do grupo *T. cruzi* + AMT + TF (*: $p < 0,05$). (B) Homogenato do glúteo: diferença entre os tratamentos ($F [8, 45] = 123,9; p < 0,0001$). O grupo *T. cruzi* foi diferente dos grupos *T. cruzi* + AMT ($p < 0,0001$) e *T. cruzi* + TF ($p = 0,005$). O grupo *T. cruzi* + AMT e o grupo *T. cruzi* + TF foram diferentes entre si ($p < 0,0001$). O grupo *T. cruzi* + AMT + TF foi diferente do grupo *T. cruzi* + AMT ($p < 0,0001$). Os grupos infectados foram diferentes dos grupos não infectados (*: $p < 0,05$). (C) Não foram observadas diferenças significativas no plasma. Para análise de variância utilizou-se o teste one-way ANOVA e teste post-hoc de Tukey para múltiplas comparações. Dados expressos em média \pm DP.

A análise do homogenato cardíaco (Figura 17A) evidenciou maior atividade da EMA nos grupos infectados pelo parasito em comparação aos não infectados. Entre os grupos sem infecção, não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas. Em contrapartida, nos grupos infectados, os animais submetidos ao treinamento físico exibiram aumento da atividade da EMA, enquanto a associação do treinamento com a AMT resultou em redução significativa dessa atividade.

No homogenato de fragmentos do glúteo (Figura 17B), observou-se comportamento semelhante, com elevação significativa da atividade da EMA nos grupos infectados em relação aos não infectados. Não houve variações relevantes entre os grupos não infectados. Já entre os grupos infectados, o maior nível de atividade foi identificado no grupo infectado. O tratamento com AMT promoveu diminuição da atividade da EMA. Ao receber treinamento de força, os animais infectados também tiveram a atividade da EMA reduzida, porém, quando associado ao tratamento com AMT, nenhuma alteração significativa foi observada.

Em relação às amostras plasmáticas (Figura 17C), não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos analisados.

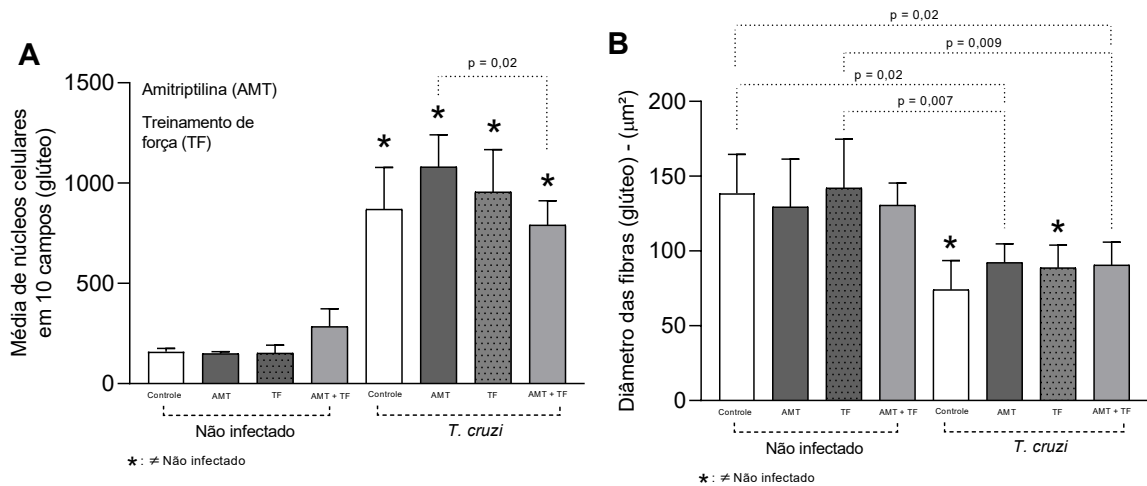
5.5 Perfil histológico no tecido muscular esquelético

Ao avaliar os aspectos histológicos no tecido muscular esquelético dos animais (Figura 18), observou-se que a infecção por *T. cruzi* causou o aumento de infiltrado inflamatório quando comparado aos grupos não infectados (Figura 18A). E ainda, entre os grupos infectados, o grupo que foi treinado e tratado com AMT apresentou redução da contagem de células inflamatórias em comparação ao grupo treinado.

Na avaliação do diâmetro da fibra muscular esquelética, observou-se que os animais infectados tiveram uma redução neste parâmetro quando comparados ao grupo controle sem infecção (Figura 18B). Não foi observada diferença significativa entre grupos treinados e não treinados.

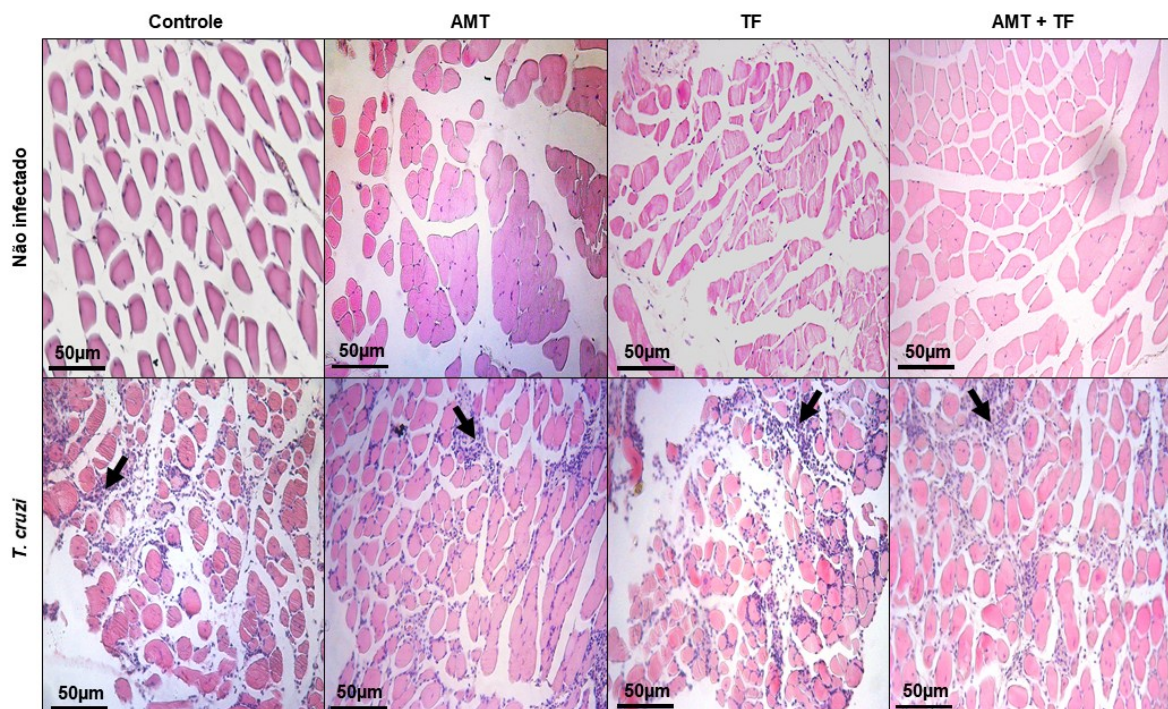
Os grupos sem infecção apresentaram preservação da arquitetura tecidual e composição celular compatível com a normalidade (Figura 19).

Figura 18 - Infiltrado inflamatório e diâmetro das fibras no tecido muscular esquelético



(A) Média de núcleos celulares: diferença entre os tratamentos ($F [7, 40] = 55,36; p < 0,0001$). O grupo *T. cruzi* + AMT ($n = 5$) e *T. cruzi* + AMT + TF ($n = 5$) foram diferentes entre si ($p = 0,02$). Os grupos infectados foram diferentes dos grupos não infectados (*: $p < 0,05$). (B) Diâmetro das fibras: diferença entre os tratamentos ($F [7, 45] = 9,383; p < 0,0001$). O grupo *T. cruzi* + AMT foi diferente dos grupos Controle não infectado ($n = 6$) ($p = 0,02$) e TF ($n = 7$) ($p = 0,007$). O grupo *T. cruzi* + AMT + TF também foi diferente dos grupos Controle ($p = 0,02$) e TF ($p = 0,009$). Os grupos *T. cruzi* + TF e *T. cruzi* foram os únicos diferentes dos grupos não infectados (*: $p < 0,05$). Para análise de variância utilizou-se o teste one-way ANOVA e teste post-hoc de Tukey para múltiplas comparações. Dados expressos em média \pm DP.

Figura 19 - Fotomicrografia de cortes histológicos do tecido muscular esquelético



Cortes histológicos do tecido muscular esquelético (glúteo), onde observa-se a presença de infiltrado inflamatório (seta) para todos os grupos infectados. Não foi detectado infiltrado inflamatório nos grupos sem infecção, seja associados ao tratamento com AMT ou ao treinamento de força. Lâminas histológicas coradas em hematoxilina e eosina (HE).

6 DISCUSSÃO

O conceito de saúde única, ou “*one health*”, está relacionado à integralidade nos diferentes âmbitos da coexistência da raça humana, englobando a saúde de seres humanos interconectada ao reino animal e ao meio ambiente (WHO, 2026). A OMS reconhece que estes domínios estão conectados e são interdependentes, nas quais estratégias abrangentes e interdisciplinares são imprescindíveis para o controle de doenças: da prevenção à detecção e tratamento. Este conceito se aplica com precisão à DC. É importante que fatores como a vigilância, manejo dos casos e a colaboração entre os setores se fortaleçam em um único propósito de reduzir a transmissão e controlar o surgimento de novos casos (Oliveira *et al.*, 2024).

Da mesma forma que o conceito de *one health* se aplica ao controle da doença, ele também se sustenta no evento de evolução clínica/prognóstico da DC. Isso acontece porque a depender da assistência médica e farmacológica (sem negligenciar as características genéticas do indivíduo e as diferentes populações do *T. cruzi* envolvidas), do padrão alimentar e do padrão de qualidade de vida, o controle da resposta imune poderá garantir ou não um prognóstico clínico favorável ao indivíduo acometido pela doença (Acevedo; Girard; Gómez, 2018; de Araújo *et al.*, 2020; Nunes *et al.*, 2024).

No que se refere à atividade física, a DC foi, por muito tempo, associada à restrição de treinamentos com características aeróbicas ou anaeróbicas, em razão de fatores agravantes relacionados a alterações funcionais e autonômicas (Bocchi, 2010; Price *et al.*, 2016). Um aumento agudo em parâmetros como a frequência cardíaca e pressão arterial, ou mesmo a ativação de vias autonômicas em indivíduos acometidos com CCC, poderia desencadear eventos em um miocárdio com inflamação/fibrose e instabilidade elétrica, levando ao risco de morte súbita (Marin-Neto *et al.*, 2007; Rassi Jr *et al.*, 2009). Seguindo então a lógica clínica, a contraindicação do exercício extenuante durante a infecção sistêmica se tornou basicamente uma tradição médica. Porém, essa tradição não teria negligenciado importantes efeitos adaptativos e benefícios potencialmente alcançados a longo prazo, com possíveis repercussões favoráveis sobre o quadro clínico da DC?

Estudos recentes, conduzidos tanto em modelos animais quanto em humanos (Tabela 2), indicam que a prescrição do exercício físico precisa considerar o grau de acometimento clínico, bem como as características do próprio exercício e do programa de treinamento adotado (Carvalho *et al.*, 2020). Considerando o exercício de força associado à DC ou à infecção experimental por *T. cruzi*, os estudos ainda são escassos, com exceção de alguns protocolos mistos (exercício de força + exercício aeróbico) (da Silva Souza *et al.*, 2013; Rodrigues-Junior *et al.*, 2020). Mas não foram identificados estudos que contemplassem o treinamento predominantemente anaeróbico de forma exclusiva.

Os efeitos adaptativos e os benefícios decorrentes da prática crônica e regular do exercício de força encontram-se amplamente descritos na literatura científica. Destaca-se o aumento da força e da potência muscular como consequência das adaptações neuromusculares (Blocquiaux *et al.*, 2020; Pinto *et al.*, 2022), além do aumento da área de secção transversa (AST) e da rigidez do tecido conjuntivo (Yasuda *et al.*, 2015). Tais adaptações musculares, tanto neurais quanto morfológicas, resultam em maior eficiência na produção de força e na capacidade funcional do músculo esquelético, sendo fortemente dependentes da aplicação de estímulos mecânicos progressivos e adequadamente periodizados, como os observados em protocolos de treinamento de força (Kraemer; Ratamess, 2004). Embora a maioria dos dados tenha sido obtida em humanos, os princípios adaptativos (como ativação de via mTORC1 e aumento de sinalização associada à síntese de proteínas) são conservados em modelos animais, reforçando a relevância de modelos experimentais com o treinamento de força para compreender de maneira aprofundada essas adaptações (Roberts *et al.*, 2018).

Nosso estudo, realizado em camundongos da linhagem C57BL/6 infectados com a cepa Colombiana do *T. cruzi*, demonstrou haver ganho de força muscular em animais que realizaram um protocolo de 8 semanas de treinamento de força em escada. O ganho de força observado em camundongos treinados apresenta relevância funcional quando considerados em modelos de infecção crônica que se relacionam com risco de comprometimento cardíaco. Uma revisão sistemática realizada por Fisher *et al.*, (2022), relatou os principais resultados entre diferentes protocolos de treinamento de força e treinamento aeróbico em indivíduos com quadro de insuficiência cardíaca. Estes autores não encontraram evidências de que o

treinamento de força pudesse causar efeitos indesejados na estrutura muscular cardíaca, além de relatarem que este tipo de treinamento não afetou a função ventricular esquerda dos indivíduos estudados, dados que sugerem a aplicabilidade do treinamento de força em populações cardiopatas. E, ainda, dois estudos relataram aumento no pico de VO₂ (Jewiss; Ostman; Smart, 2016; Giuliano *et al.*, 2017). Em contrapartida, Danduboyina *et al.*, (2023), em estudo da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, revelaram que o treinamento resistido em combinação com a terapia aeróbica apresenta maiores benefícios cardiovasculares do que o treinamento resistido ou aeróbico isoladamente.

De acordo com a Diretriz Brasileira de Reabilitação Cardiovascular e relacionado ao tratamento clínico pleno para doenças cardiovasculares, as recomendações gerais para incremento do treinamento de força incluem frequência de pelo menos duas vezes na semana, o qual deve priorizar os grandes grupamentos musculares, e, ainda, as repetições, séries e intensidade do exercício devem ser cuidadosamente propostas de acordo com a condição clínica de cada paciente (Carvalho *et al.*, 2020)

A infecção por *T. cruzi* promove aumento do perfil pró-inflamatório na fase aguda, (Horta *et al.*, 2018; Pio *et al.*, 2025) e coexistência de mediadores inflamatórios e regulatórios na fase crônica (Leite *et al.*, 2017, Menezes *et al.*, 2026) em modelos experimentais. É importante ressaltar que o controle parasitário dependerá de uma resposta inflamatória efetora, principalmente do tipo Th1 em conjunto com mecanismos microbicidas farmacológicos ou físicos (Ivanova *et al.*, 2021, Talvani; Teixeira, 2011; Queiroga *et al.*, 2021)

Ao avaliar a infecção crônica em modelo experimental, observamos a elevação de mediadores inflamatórios como TNF e IFN- γ nos tecidos cardíaco e esquelético. Estes resultados podem sugerir uma persistência de infiltrado celular nos tecidos avaliados, com predomínio de linfócitos T e produção local/tecidual associados à lesão e fibrose (Pereira *et al.*, 2014; Ribeiro *et al.*, 2025). Por outro lado, não se identificou variações nas concentrações de IL-10 muscular, diferentemente de Novaes *et al.*, (2017) que observaram um aumento na concentração de IL-10 muscular em um modelo de miosite esquelética com ratos *Wistar*, após um programa de treinamento de corrida de 9 semanas. A ausência de alterações significativas em IL-10 muscular no presente estudo pode refletir particularidades do modelo experimental (espécies

diferentes de roedores e de cepas do parasito) e do estágio da infecção crônica. Embora a IL-10 seja um importante mediador imunorregulatório, sua expressão pode ocorrer de forma transitória e dependente do tempo de coleta, o que pode não ter sido capturado na análise realizada.

Ainda sobre a modulação do perfil inflamatório na infecção por *T. cruzi*, mas agora em união com a prática física, o comportamento da resposta imune também se mostrou relevante. O presente estudo indicou redução nas concentrações dos mediadores inflamatórios TNF e IFN- γ após 7 semanas de treinamento de força. Estes dados corroboram com Novaes *et al.*, (2017) e Lucchetti *et al.*, (2017), que demonstraram a redução de níveis plasmáticos de TNF, IFN- γ , CCL2, IL-12 e CX3CL1 em roedores infectados com a cepa Y após treinamento em esteira, reforçando a hipótese de que a prática regular de exercício físico, mesmo em diferentes modalidades, é capaz de promover um ajuste fino da resposta imune durante a infecção por *T. cruzi*. Tal cenário poderia mitigar a produção exacerbada de mediadores pró-inflamatórios associados à lesão tecidual e à progressão da cardiomiopatia chagásica.

Estreitamente associada à resposta imune e ligada aos mecanismos inflamatórios desencadeados após a infecção por *T. cruzi*, a atividade da EMA se apresentou elevada nos tecidos infectados. Uma revisão de Andrews (2019) relata a associação entre a secreção da enzima e os estímulos que desencadeiam estresse celular, resultando em danos à membrana plasmática de células de mamíferos infectadas. Alguns autores hipotetizam que patógenos podem induzir danos à membrana e desencadear mecanismos de reparo celular mediados pela exocitose de EMA lisossomal (Luisoni *et al.*, 2015; Cavalcante-Costa *et al.*, 2019), culminando na formação de microdomínios ricos em ceramida na superfície celular e facilitando a invasão à célula hospedeira. Curiosamente, Fernandes *et al.*, (2011) demonstraram que ao inibir ou promover a depleção da EMA lisossomal, bloqueando o reparo da membrana plasmática, há redução acentuada da suscetibilidade celular à invasão do *T. cruzi*. Em contrapartida, a adição extracelular da EMA promoveu a endocitose da célula hospedeira e intensificou a invasão do parasito.

Sabe-se que o treinamento físico ocasiona picos transitórios de sobrecarga hemodinâmica e aumento da tensão parietal (Jenkins *et al.*, 2015) durante as contrações, ativando cascatas de sinalização associadas ao estresse celular cardíaco.

Associado a isso, a EMA participa ativamente de processos de remodelamento tecidual, modulando a composição e a fluidez da membrana plasmática por meio da geração de ceramida (Henry *et al.*, 2013; Roux-Biejat *et al.*, 2021). Estes fatores explicariam a elevação da atividade da EMA nos animais infectados que foram treinados. A drástica redução da atividade da enzima observada nos animais que foram infectados e treinados após inibição com AMT, comprova sua ação inibidora ao promover dissociação da EMA da membrana lisossomal e sua subsequente degradação, reduzindo a formação de ceramida e atenuando respostas inflamatórias exacerbadas (Kornhuber *et al.*, 2022).

No tecido muscular esquelético, os resultados indicam um padrão distinto de regulação, no qual a redução da atividade da EMA foi “mascarada” pelo treinamento de força. Trabalhos prévios demonstram que a EMA se encontra aumentada em tecidos expostos a inflamação crônica, contribuindo para alterações estruturais, apoptose e disfunção muscular. Um estudo experimental realizado por Roux-Biejat *et al.*, (2021) demonstra que a inibição da atividade da EMA foi capaz de auxiliar positivamente na regeneração/reparo do tecido muscular esquelético lesionado, levando à redução da inflamação sem comprometer o desempenho e desenvolvimento das células satélites, importantes precursoras na formação de novas fibras musculares. Em um outro estudo experimental, a inibição farmacológica da EMA feita com amitriptilina (antidepressivo tricíclico considerado inibidor funcional da enzima) (Kornhuber *et al.*, 2022) foi capaz diminuir a neuroinflamação causada por uma lesão cerebral traumática, reduzindo a agregação da proteína associada à encefalopatia traumática crônica (Niziolek *et al.*, 2020).

Contudo, estudos da literatura mostram, também, que o exercício físico pode atenuar a inflamação muscular e reduzir a ativação de vias lipídicas pró-inflamatórias, possivelmente por meio da diminuição da produção local de TNF e IFN- γ , mediadores diretamente associados à ativação da EMA (Pedersen; Febbraio, 2012; Beckmann *et al.*, 2014; Pandolfi *et al.*, 2017). O fato da ausência de efeito inibitório da AMT pode sugerir uma resposta local mediada pelo treinamento de força, onde o mesmo promoveu um ambiente regulatório no músculo esquelético, reduzindo estímulos de *up-regulation* necessários para a ativação sustentada da EMA.

A escolha do método de treinamento é um fator determinante para a obtenção das adaptações previamente descritas. Em modelos experimentais, especialmente

em roedores, o modelo de treinamento em escada tem se demonstrado consistente na indução de adaptações associadas ao treinamento de força, incluindo ganhos de força e alterações morfofuncionais do músculo esquelético (Cassilhas *et al.*, 2013; Ferraresi *et al.*, 2015; Costa *et al.*, 2021, Pontes *et al.*, 2025). Curiosamente, o ganho de força avaliado por meio do teste de 3RM em animais treinados não foi refletido nas análises histopatológicas do presente estudo. É válido ressaltar que, além dos métodos de treinamento, a escolha do modelo animal também representa um importante ponto a ser considerado neste contexto.

Estudos revelam que variações em tamanho corporal, comprimento de membros e arquitetura muscular, podem influenciar diretamente a magnitude do estímulo mecânico imposto durante o exercício (Lieber; Fridén, 2000; Diniz *et al.*, 2022). Um estudo de Lacerda *et al.*, 2021, ao avaliar protocolos de treinamento de força com diferentes tempos de duração na repetição e as relações de força-ângulo do movimento, revelou que os ganhos de contração isométrica voluntária máxima foram mais significativos quando o joelho estava em posição encurtada (cadeira extensora - ângulo de 30°), ou seja, o movimento havia sido realizado com maior amplitude. Adicionalmente, Pedrosa *et al.*, (2022), ao investigarem diferentes amplitudes de movimento na cadeira extensora, observaram que adaptações hipertróficas ocorreram de forma específica em determinadas regiões do reto femoral e vasto lateral, variando conforme o ângulo e a fase do movimento. Tais evidências demonstram que o treinamento de força pode induzir hipertrofia de maneira não uniforme na musculatura em questão, fenômeno descrito como hipertrofia regionalizada.

De forma semelhante, Diniz *et al.*, (2022) demonstraram que a manipulação do tempo de ação muscular altera o perfil força-ângulo ao longo da amplitude e resulta em respostas hipertróficas distintas entre regiões proximais, médias e distais do quadríceps, reforçando a hipótese de hipertrofia regionalizada. Com isso, é possível que, no modelo adotado, o treinamento tenha promovido adaptações neurais suficientes para o ganho de força, mas insuficientes para induzir hipertrofia detectável por análise histológica. Isso reforça que a resposta morfológica ao treinamento de força é altamente dependente da interação entre tipo de protocolo, biomecânica do movimento e características modelo experimental/amostra.

7 CONCLUSÃO

Em conjunto, os achados do presente estudo reforçam o potencial do exercício físico, em especial do treinamento de força, como um modulador de vias biológicas relevantes na infecção por *T. cruzi*, incluindo a regulação da atividade da EMA e de mediadores inflamatórios associados à progressão do dano tecidual. No entanto, apesar dos efeitos observados em modelos experimentais, é fundamental reconhecer as limitações inerentes à extrapolação desses resultados para o contexto clínico humano. Diferenças fisiológicas, imunológicas e biomecânicas entre modelos animais e seres humanos, bem como a heterogeneidade das respostas individuais à infecção, impõem a necessidade de cautela na interpretação e aplicação desses achados. A DC apresenta ampla variabilidade clínica, imunológica e evolutiva entre indivíduos, de modo que intervenções baseadas no exercício físico devem ser aplicadas de forma criteriosa, personalizada e integrada ao acompanhamento clínico. Assim, embora o exercício físico se apresente como uma estratégia adjuvante promissora no manejo da DC, sua aplicação deve ser pautada por evidências científicas robustas, avaliação individualizada e constante monitoramento, assegurando que seus benefícios potenciais superem eventuais riscos em cada contexto específico.

8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Relativo ao tratamento farmacológico, o intuito inicial seria utilizar o composto A-923 (*Amitriptyline hydrochloride solution*), certificado e fabricado pela *Cerilliant*[®], e vendido pela *Merck*[®] (*Sigma Aldrich*), para a inibição da EMA. Porém, ao consultar o representante de vendas (representante da Sigma), o mesmo nos informou que se tratava de um produto controlado pela Portaria 344 (que classifica as substâncias sob controle especial, às quais se aplicam regras específicas para sua prescrição e dispensação). Assim, a Sigma/Brasil não teria licença para importação deste produto. Como alternativa, optamos por utilizar a manipulação do xarope de cloridrato de amitriptilina.

No que diz respeito à ausência dos dados do tecido muscular cardíaco na análise histológica, durante a etapa experimental ocorreu a substituição do microscópio utilizado para aquisição das imagens histológicas. Como parte das lâminas já havia sido analisada no equipamento anterior, a utilização de um novo microscópio poderia introduzir variações metodológicas relevantes, comprometendo

a padronização e a comparabilidade das imagens dos grupos restantes. Dessa forma, optou-se por manter a apresentação apenas do tecido muscular esquelético, que foi avaliado antes que a troca ocorresse, considerando também a limitação temporal para a conclusão das análises até a data da defesa.

Outra limitação importante foi a ausência de avaliação funcional cardíaca, que permitiria uma compreensão mais integrada das repercussões fisiológicas da nossa intervenção. Durante o desenvolvimento do projeto, foi realizada a aquisição de equipamento específico para essa finalidade, no entanto, verificou-se posteriormente a incompatibilidade do probe disponível com o modelo experimental utilizado (camundongos). A necessidade de aquisição de um novo probe, associada ao tempo necessário para sua obtenção e adaptação do protocolo, impossibilitou a realização dessas análises antes da necrópsia dos animais. Assim, destaca-se que a inclusão de avaliações funcionais cardíacas em estudos futuros poderá contribuir para uma melhor correlação entre alterações moleculares, inflamatórias e o desempenho cardíaco.

Por fim, a ausência de avaliação de vias moleculares diretamente relacionadas à hipertrofia muscular, como a via mTOR (*mechanistic target of rapamycin*), configura uma limitação importante para a interpretação mecanística dos achados. Considerando que o treinamento de força é amplamente associado à ativação dessa via, a análise de seus componentes poderia fornecer informações relevantes sobre os mecanismos celulares envolvidos nas adaptações musculares observadas. Dessa forma, a ausência dessa análise limita a compreensão mecanística mais aprofundada dos efeitos observados, sendo recomendada sua inclusão em investigações futuras para elucidar possíveis interações entre metabolismo lipídico, sinalização anabólica e resposta ao treinamento físico.

REFERÊNCIAS

- AAGAARD, P. *et al.* Neural adaptation to resistance training: changes in evoked V-wave and H-reflex responses. *Journal of Applied Physiology*, v. 92, n. 6, p. 2309–2318, 2002. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01185.2001>
- ABEL, L. C. *et al.* Induction of IL-12 production in human peripheral monocytes by *Trypanosoma cruzi* is mediated by glycosylphosphatidylinositol-anchored mucin-like glycoproteins and potentiated by IFN- γ and CD40-CD40L interactions. *Mediators of Inflammation*, v. 2014, 345659, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/345659S>
- ABRAHAMSOHN, I. A.; COFFMAN, R. L. *Trypanosoma cruzi*: IL-10, TNF, IFN-gamma, and IL-12 regulate innate and acquired immunity to infection. *Experimental Parasitology*, v. 84, n. 2, p. 231–244, 1996. <https://doi.org/10.1006/expr.1996.0109>
- ACEVEDO, G. R.; GIRARD, M. C.; GÓMEZ, K. A. The unsolved jigsaw puzzle of the immune response in Chagas disease. *Frontiers in Immunology*, v. 9, 1929, 2018. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01929>
- ALDASORO, E. *et al.* What to expect and when: benznidazole toxicity in chronic Chagas' disease treatment. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 73, p. 1060–1067, 2018. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx516>
- ALVES, R. L. *et al.* Physical training improves exercise tolerance, cardiac function and promotes changes in neurotrophins levels in chagasic mice. *Life Sciences*, v. 232, 116629, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116629>
- ANDRADE, D. V.; GOLLOB, K. J.; DUTRA, W. O. Acute Chagas disease: new global challenges for an old neglected disease. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 8, e3010, 2014. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003010>
- ANDRADE, L. O.; ANDREWS, N. W. Lysosomal fusion is essential for the retention of *Trypanosoma cruzi* inside host cells. *Journal of Experimental Medicine*, v. 200, n. 9, p. 1135–1143, 2004. <https://doi.org/10.1084/jem.20041408>
- ANDRADE, L. O.; ANDREWS, N. W. The *Trypanosoma cruzi*-host-cell interplay: location, invasion, retention. *Nature Reviews Microbiology*, v. 3, n. 10, p. 819–823, 2005. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1249>
- ARAGÓN-VELA, J. *et al.* Differential IL-10 serum production between an arm-based and a leg-based maximal resistance test. *Cytokine*, v. 126, 154915, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154915>
- ARAGÓN-VELA, J. *et al.* Differential inflammatory response of men and women subjected to an acute resistance exercise. *Biomedical Journal*, v. 44, n. 3, p. 338–345, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.02.005>
- BAI, A.; GUO, Y. Acid sphingomyelinase mediates human CD4+ T-cell signaling: potential roles in T-cell responses and diseases. *Cell Death & Disease*, v. 8, n. 7, e2963, 2017. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.360>
- BARRIAS, E.; ZUMA, A.; DE SOUZA, W. *et al.* Life Cycle of Pathogenic Protists: *Trypanosoma cruzi*. Lifecycles of Pathogenic Protists in Humans. *Microbiology Monographs*, v. 35, p. 1–97, 2022. https://doi.org/10.1007/978-3-030-80682-8_1

- BECKER, K. A. *et al.* Acid sphingomyelinase inhibitors normalize pulmonary ceramide and inflammation in cystic fibrosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, v. 42, n. 6, p. 716–724, 2010. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2009-0174OC>
- BECKMANN, N. *et al.* Inhibition of acid sphingomyelinase by tricyclic antidepressants and analogons. *Frontiers in Physiology*, v. 5, 331, 2014. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00331>
- BEGUM, R. *et al.* NADPH oxidase family proteins: signaling dynamics to disease management. *Cellular & Molecular Immunology*, v. 19, n. 6, p. 660–686, 2022. <https://doi.org/10.1038/s41423-022-00858-1>
- BENDER, A. *et al.* Modelling geospatial distributions of the triatomine vectors of *Trypanosoma cruzi* in Latin America. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 10, n. 14(8), e0008411, 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008411>
- BERN, C. Chagas' disease. *New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 5, p. 456–466, 2015. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1410150>
- BERSINER, K. *et al.* Resistance exercise: a mighty tool that adapts, destroys, rebuilds and modulates the molecular and structural environment of skeletal muscle. *Physical Activity and Nutrition*, v. 27, n. 2, p. 78–95, 2023. <https://doi.org/10.20463/pan.2023.0021>
- BLOQUAUX, S. *et al.* The effect of resistance training, detraining and retraining on muscle strength and power, myofibre size, satellite cells and myonuclei in older men. *Experimental Gerontology*, v. 133, 110860, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2020.110860>
- BLOOMER, R. J. *et al.* Oxidative stress response in trained men following repeated squats or sprints. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, v. 38, n. 8, p. 1436–1442, 2006. <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000227408.91474.77>
- BOCCHI, E. A. Exercise training in Chagas' cardiomyopathy: trials are welcome for this neglected heart disease. *European Journal of Heart Failure*, v. 12, n. 8, p. 782–784, 2010. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq124>
- BONFIM-MELO, A. *et al.* Amastigote synapse: the tricks of *Trypanosoma cruzi* extracellular amastigotes. *Frontiers in Microbiology*, v. 9, 1341, 2018. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01341>
- BORTOLINI, M. J. *et al.* Strength and aerobic physical exercises are able to increase survival of *Toxoplasma gondii*-infected C57BL/6 mice by interfering in the IFN- γ expression. *Frontiers in Physiology*, v. 7, 641, 2016. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00641>
- BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: doença de Chagas. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
- BRENIÈRE, S. F.; WALECKX, E.; BARNABÉ, C. Over six thousand *Trypanosoma cruzi* strains classified into discrete typing units (DTUs): attempt at an inventory. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 10, e0004792, 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004792>
- BRENER, Z. Therapeutic activity and criterion of cure on mice experimentally infected with *Trypanosoma cruzi*. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 4, p. 389–396, 1962.

BUSS, L. F. *et al.* Declining antibody levels to *Trypanosoma cruzi* correlate with polymerase chain reaction positivity and electrocardiographic changes in a retrospective cohort of untreated Brazilian blood donors. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 14, e0008787, 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008787>

CAI, C. W. *et al.* Th17 cells are more protective than Th1 cells against the intracellular parasite *Trypanosoma cruzi*. *PLoS Pathogens*, v. 12, e1005902, 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005902>

CANTILLO-BARRAZA, O. *et al.* Distribution and natural infection status of synantrophic triatomines (Hemiptera: *Reduviidae*), vectors of *Trypanosoma cruzi*, reveals new epidemiological scenarios for Chagas disease in the Highlands of Colombia. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 15, n. 7, e0009574, 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009574>

CARDILLO, F. *et al.* B cells modulate T cells so as to favour T helper type 1 and CD8+ T-cell responses in the acute phase of *Trypanosoma cruzi* infection. *Immunology*, v. 122, p. 584–595, 2007. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2007.02681.x>

CARDOSO, A. M. *et al.* Acute effects of resistance exercise and intermittent intense aerobic exercise on blood cell count and oxidative stress in trained middle-aged women. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 45, n. 12, p. 1172–1182, 2012. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2012007500140>

CARVALHO, T. *et al.* Diretriz brasileira de reabilitação cardiovascular – 2020. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 114, n. 5, p. 943–987, 2020. <https://doi.org/10.36660/abc.20200407>

CASSILHAS, R. C. *et al.* Spatial memory is improved by aerobic and resistance exercise through divergent molecular mechanisms. *Neuroscience*, v. 202, p. 309–317, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.11.029>

CAVALCANTE-COSTA, V. S. *et al.* *Leishmania amazonensis* hijacks host cell lysosomes involved in plasma membrane repair to induce invasion in fibroblasts. *Journal of Cell Science*, v. 132, 2019. <https://doi.org/10.1242/jcs.226183>

CECCARELLI, S. *et al.* American triatomine species occurrences: updates and novelties in the DataTri database. *GigaByte*, v. 62, p. 1–14, 2022. <https://doi.org/10.46471/gigabyte.62>

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). American Trypanosomiasis - *Trypanosoma cruzi*. 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/dpdx/trypanosomiasisamerican/index.html>

CHAGAS, C. Nova tripanozomíase humana: estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 1, n. 2, p. 159–218, 1909. <https://doi.org/10.1590/S0074-02761909000200008>

CHAO, C. C.; STRGAR, F.; TSANG, M.; PETERSON, P. K. Effects of swimming exercise on the pathogenesis of acute murine *Toxoplasma gondii* Me49 infection. *Clinical Immunology and Immunopathology*, v. 62, n. 2, p. 220–226, 1992. [https://doi.org/10.1016/0090-1229\(92\)90075-y](https://doi.org/10.1016/0090-1229(92)90075-y)

- CHAZAUD, B. Inflammation during skeletal muscle regeneration and tissue remodeling: application to exercise-induced muscle damage management. *Immunology & Cell Biology*, v. 94, n. 2, p. 140–145, 2016. <https://doi.org/10.1038/icb.2015.97>
- CHEN, Y. *et al.* Penfluridol targets acid sphingomyelinase to inhibit TNF signaling and is therapeutic against inflammatory autoimmune diseases. *Arthritis Research & Therapy*, v. 24, n. 1, p. 27, 2022. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02693-9>
- CHOLLET, F. *et al.* Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*, v. 10, p. 123–130, 2011. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70314-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70314-8)
- CHUNG, H.-Y. *et al.* Acid sphingomyelinase promotes endothelial stress response in systemic inflammation and sepsis. *Molecular Medicine*, v. 22, n. 1, p. 412–423, 2016. <https://doi.org/10.2119/molmed.2016.00140>
- CONCEIÇÃO, M. S. *et al.* Effects of eccentric exercise on systemic concentrations of pro- and anti-inflammatory cytokines and prostaglandin (E2): comparison between young and postmenopausal women. *European Journal of Applied Physiology*, v. 112, n. 9, p. 3205–3213, 2012. <https://doi.org/10.1007/s00421-011-2292-6>
- CÓRDOVA, M.; ALVAREZ-MON, M. O sistema imunológico (I): conceitos gerais, adaptação ao exercício físico e implicações clínicas. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, v. 5, n. 3, p. 120–125, 1999. <https://doi.org/10.1590/S1517-86921999000300010>
- COSTA, J. S. R. *et al.* Strength training improves insulin resistance and differently affects mitochondria in skeletal muscle and visceral adipose tissue in high-fat fed mice. *Life Sciences*, v. 278, 119639, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119639>
- COURA, J. R. The main sceneries of Chagas disease transmission: the vectors, blood and oral transmissions – a comprehensive review. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 110, n. 3, p. 277–282, 2015. <https://doi.org/10.1590/0074-0276140362>
- COURA, J. R.; BORGES-PEREIRA, J. Chagas disease: 100 years after its discovery. A systemic review. *Acta Tropica*, v. 115, n. 1–2, p. 5–13, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2010.03.008>
- DA CONCEIÇÃO, J. R. *et al.* Neglected tropical diseases and systemic racism especially in Brazil: from socio-economic aspects to the development of new drugs. *Acta Tropica*, v. 235, 106654, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2022.106654>
- DA COSTA, T. A. *et al.* Immunomodulation by *Trypanosoma cruzi*: toward understanding the association of dendritic cells with infecting TcI and TcII populations. *Journal of Immunology Research*, v. 2014, 962047, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/962047>
- DA SILVA SOUZA, M. V. *et al.* Variabilidade da frequência cardíaca: análise dos índices no domínio do tempo em portadores de cardiopatia chagásica crônica, antes e após um programa de exercícios. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, v. 32, n. 3, p. 219–227, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2012.12.004>
- DAMAS, F. *et al.* Resistance training-induced changes in integrated myofibrillar protein synthesis are related to hypertrophy only after attenuation of muscle damage. *Journal of Physiology*, v. 594, n. 18, p. 5209–5222, 2016. <https://doi.org/10.1113/JP272472>

DANDUBOYINA, A. *et al.* Cardiovascular benefits of resistance training in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review. *Cureus*, v. 15, e47813, 2023. <https://doi.org/10.7759/cureus.47813>

DE ARAÚJO, F. F. *et al.* CXCL9 and CXCL10 display an age-dependent profile in Chagas patients: a cohort study of aging in Bambuí, Brazil. *Infectious Diseases of Poverty*, v. 9, 51, 2020. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00663-w>

DE SOUZA, M. M. *et al.* *Trypanosoma cruzi* strains and autonomic nervous system pathology in experimental Chagas disease. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 91, n. 2, p. 217-224, 1996. <https://doi.org/10.1590/S0074-02761996000200018>

DEL VECCHIO, A. *et al.* The increase in muscle force after 4 weeks of strength training is mediated by adaptations in motor unit recruitment and rate coding. *Journal of Physiology*, v. 597, n. 7, p. 1873–1887, 2019. <https://doi.org/10.1113/JP277250>

DEYHLE, M. R. *et al.* Skeletal muscle inflammation following repeated bouts of lengthening contractions in humans. *Frontiers in Physiology*, v. 6, 2016. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00424>

DIAS, J. C. P. Evolution of Chagas disease screening programs and control programs: historical perspective. *Global Heart*, v. 10, n. 3, p. 193, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2015.06.003>

DIAS, J. C. P.; COURA, J. R. Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 1997. <https://doi.org/10.7476/9788575412435>

DINIZ, R. C. R. *et al.* Does the muscle action duration induce different regional muscle hypertrophy in matched resistance training protocols? *Journal of Strength and Conditioning Research*, v. 36, n. 9, p. 2371–2380, 2022. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000003883>

DUARTE, G. P. *et al.* Effects of three physical exercise modalities on respiratory function of older adults with Parkinson's disease: a randomized clinical trial. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, v. 36, p. 425–431, 2023. DOI: 10.1016/j.jbmt.2023.05.014

EFFECTS TRIAL COLLABORATION. Safety and efficacy of fluoxetine on functional recovery after acute stroke (EFFECTS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*, v. 19, p. 661–669, 2020. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30219-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30219-2)

EGAN, B.; SHARPLES, A. P. Molecular responses to acute exercise and their relevance for adaptations in skeletal muscle to exercise training. *Physiological Reviews*, v. 103, n. 3, p. 2057–2170, 2023. <https://doi.org/10.1152/physrev.00054.2021>

ENES, A. *et al.* Rest-pause and drop-set training elicit similar strength and hypertrophy adaptations compared with traditional sets in resistance-trained males. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, v. 46, n. 11, p. 1417–1424, 2021. <https://doi.org/10.1139/apnm-2021-0278>

FERNANDES, M. C. *et al.* *Trypanosoma cruzi* subverts the sphingomyelinase-mediated plasma membrane repair pathway for cell invasion. *Journal of Experimental Medicine*, v. 208, n. 5, p. 909–921, 2011. <https://doi.org/10.1084/jem.20102518>

FERRARESI, C. *et al.* Light-emitting diode therapy in exercise-trained mice increases muscle performance, cytochrome c oxidase activity, ATP and cell proliferation. *Journal of Biophotonics*, v. 8, n. 9, p. 740–754, 2015. <https://doi.org/10.1002/jbio.201680087>

FISHER, S.; SMART, N. A.; PEARSON, M. J. Resistance training in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Heart Failure Reviews*, v. 27, n. 5, p. 1665–1682, 2022. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10169-8>

FOCUS TRIAL COLLABORATION. Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (FOCUS): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial. *The Lancet*, v. 393, p. 265–274, 2019. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32823-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32823-X)

GAO, K. *et al.* Effect of exercise training on some anti-inflammatory adipokines, high sensitivity C-reactive protein, and clinical outcomes in sedentary adults with metabolic syndrome. *Biological Research for Nursing*, v. 26, n. 1, p. 125–138, 2024. <https://doi.org/10.1177/10998004231195541>

GASTIN, P. B. Energy system interaction and relative contribution during maximal exercise. *Sports Medicine*, v. 31, n. 10, p. 725–741, 2001. <https://doi.org/10.2165/00007256-200131100-00003>

GILLMAN, P. K. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *British Journal of Pharmacology*, v. 151, p. 737–748, 2007. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707253>

GIULIANO, C. *et al.* The effects of resistance training on muscle strength, quality of life and aerobic capacity in patients with chronic heart failure — a meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, v. 227, p. 413–423, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.023>

GLEESON, M. Immune function in sport and exercise. *Journal of Applied Physiology*, v. 103, n. 2, p. 693–699, 2007. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00008.2007>

GOÑI, F. M.; ALONSO, A. Sphingomyelinases: enzymology and membrane activity. *FEBS Letters*, v. 531, n. 1, p. 38–46, 2002. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(02\)03482-8](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(02)03482-8)

GORELIK, A. *et al.* Crystal structure of mammalian acid sphingomyelinase. *Nature Communications*, v. 7, 12196, 2016. <https://doi.org/10.1038/ncomms12196>

GRASSMÉ, H. *et al.* CD95 signaling via ceramide-rich membrane rafts. *Journal of Biological Chemistry*, v. 276, n. 23, p. 20589–20596, 2001. <https://doi.org/10.1074/jbc.M101207200>

GRGIC, J. *et al.* Effects of resistance training on muscle size and strength in very elderly adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sports Medicine*, v. 50, n. 11, p. 1983–1999, 2020. <https://doi.org/10.1007/s40279-020-01331-7>

GULBINS, E. *et al.* Acid sphingomyelinase-ceramide system mediates effects of antidepressant drugs. *Nature Medicine*, v. 19, n. 7, p. 934–938, 2013. <https://doi.org/10.1038/nm.3214>

GULBINS, E.; GRASSMÉ, H. Ceramide and cell death receptor clustering. *Biochimica et Biophysica Acta*, v. 1585, n. 2–3, p. 139–145, 2002. [https://doi.org/10.1016/S1388-1981\(02\)00334-7](https://doi.org/10.1016/S1388-1981(02)00334-7)

- HAN, C. *et al.* Resistance exercise training and its impact on metabolic syndrome in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 222, 112077, 2025. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2025.112077>
- HANNUN, Y. A.; OBEID, L. M. Sphingolipids and their metabolism in physiology and disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, v. 19, n. 3, p. 175–191, 2018. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.107>
- HASSLOCHER-MORENO, A. M. Trypanocidal treatment for chronic Chagas disease: past, present, and future. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 58, e02422025, 2025. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0242-2025>
- HAUS, J. M. *et al.* Plasma ceramides are elevated in obese subjects with type 2 diabetes and correlate with the severity of insulin resistance. *Diabetes*, v. 58, n. 2, p. 337–343, 2009. <https://doi.org/10.2337/db08-1228>
- HENRY, B. *et al.* Acid sphingomyelinase. *Handbook of Experimental Pharmacology*, v. 215, p. 77–88, 2013. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1368-4_4
- HIRSCH, H. J. *et al.* Myokine levels after resistance exercise in young adults with Prader–Willi syndrome (PWS). *American Journal of Medical Genetics Part A*, v. 182, n. 1, p. 115–121, 2020. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61391>
- HORTA, A. L. *et al.* The β -blocker carvedilol and the benzimidazole modulate the cardiac immune response in the acute infection induced by Colombian strain of the *Trypanosoma cruzi*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 113, e180271, 2018. <https://doi.org/10.1590/0074-02760180271>
- HULSTON, C. J. *et al.* Resistance exercise stimulates mixed muscle protein synthesis in lean and obese young adults. *Physiological Reports*, v. 6, e13799, 2018. <https://doi.org/10.14814/phy2.13799>
- HUA, T. *et al.* Lipidomics revealed alteration of sphingolipid metabolism during the reparative phase after myocardial infarction injury. *Frontiers in Physiology*, v. 12, 2021. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.663480>
- IVANOVA, N. *et al.* New insights into blue light phototherapy in experimental *Trypanosoma cruzi* infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 11, 2021. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.673070>
- JENKINS, N. D. M. *et al.* Greater neural adaptations following high- vs. low-load resistance training. *Frontiers in Physiology*, v. 8, 331, 2017. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00331>
- JEWISS, D.; OSTMAN, C.; SMART, N. A. The effect of resistance training on clinical outcomes in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, v. 221, p. 674–681, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.046>
- Jl, Y. *et al.* The acid sphingomyelinase inhibitor amitriptyline ameliorates TNF- α -induced endothelial dysfunction. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, v. 38, n. 1, p. 43–56, 2024. <https://doi.org/10.1007/s10557-022-07378-0>

JORGE, R. E. *et al.* Mortality and poststroke depression: a placebo-controlled trial of antidepressants. *American Journal of Psychiatry*, v. 160, n. 10, p. 1823–1829, 2003. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.10.1823>

KAHKHAIE, K. R. *et al.* Curcumin: a modulator of inflammatory signaling pathways in the immune system. *Inflammopharmacology*, v. 27, n. 5, p. 885–900, 2019. <https://doi.org/10.1007/s10787-019-00607-3>

KHADANGA, S.; SAVAGE, P. D.; ADES, P. A. Resistance training for older adults in cardiac rehabilitation. *Clinics in Geriatric Medicine*, v. 35, n. 4, p. 459–468, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.07.005>

KHALIL, S. M. *et al.* Metabolic bioactivation of antidepressants: advance and underlying hepatotoxicity. *Drug Metabolism Reviews*, v. 56, n. 2, p. 97–126, 2024. <https://doi.org/10.1080/03602532.2024.2313967>

KITATANI, K.; BALDYS, J. I.; HANNUN, Y. A. The sphingolipid salvage pathway in ceramide metabolism and signaling. *Cell Signaling*, v. 20, n. 6, p. 1010–1018, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2007.12.006>

KOBAYASHI, Y. *et al.* Strength training is more effective than aerobic exercise for improving glycaemic control and body composition in people with normal-weight type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia*, v. 66, n. 10, p. 1897–1907, 2023. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05958-9>

KOH, C. C. *et al.* Cytokine Networks as Targets for Preventing and Controlling Chagas Heart Disease. *Pathogens*, v. 12, n. 2, 171, 2023. <https://doi.org/10.3390/pathogens12020171>

KOLESNICK, R.; FUKS, Z. Radiation and ceramide-induced apoptosis. *Oncogene*, v. 22, n. 37, p. 5897–5906, 2003. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206702>

KORNHUBER, J. *et al.* Identification of new functional inhibitors of acid sphingomyelinase using a structure–property–activity relation model. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 51, n. 2, p. 219–237, 2008. <https://doi.org/10.1021/jm070524a>

KORNHUBER, J.; HOERTEL, N.; GULBINS, E. The acid sphingomyelinase/ceramide system in COVID-19. *Molecular Psychiatry*, v. 27, n. 1, p. 307–314, 2022. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01309-5>

KRAEMER, W. J. *et al.* Influence of HMB supplementation and resistance training on cytokine responses to resistance exercise. *Journal of the American College of Nutrition*, v. 33, n. 4, p. 247–255, 2014. <https://doi.org/10.1080/07315724.2014.911669>

KRAEMER, W. J.; RATAMESS, N. A. Fundamentals of resistance training: progression and exercise prescription. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, v. 36, n. 4, p. 674–688, 2004. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000121945.36635.61>

KUMAR, S.; TARLETON, R. L. The relative contribution of antibody production and CD8+ T cell function to immune control of *Trypanosoma cruzi*. *Parasite Immunology*, v. 20, p. 207–216, 1998. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3024.1998.00154.x>

LACERDA, L. T. *et al.* Resistance training with different repetition duration to failure: effect on hypertrophy, strength and muscle activation. *PeerJ*, v. 9, e10909, 2021. <https://doi.org/10.7717/peerj.10909>

- LAVIE, C. J. *et al.* Exercise and the cardiovascular system. *Circulation Research*, v. 117, n. 2, p. 207–219, 2015. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.305205>
- LEE, J. H.; JUN, H.-S. Role of myokines in regulating skeletal muscle mass and function. *Frontiers in Physiology*, v. 10, 2019. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00042>
- LEE, J. K. *et al.* Acid sphingomyelinase modulates the autophagic process by controlling lysosomal biogenesis in Alzheimer's disease. *Journal of Experimental Medicine*, v. 211, n. 8, p. 1551–1570, 2014. <https://doi.org/10.1084/jem.20132451>
- LEHNINGER, A. L. *Princípios de bioquímica*. São Paulo: Sarvier, 2002.
- LEITE, A. L. J. *et al.* The immunomodulatory effects of enalapril in combination with benznidazole during acute and chronic phases of experimental infection with *Trypanosoma cruzi*. *Acta Tropica*, v. 174, p. 136–145, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2017.07.005>
- LIEBER, R. L.; FRIDÉN, J. Functional and clinical significance of skeletal muscle architecture. *Muscle & Nerve*, v. 23, n. 11, p. 1647–1666, 2000. [https://doi.org/10.1002/1097-4598\(200011\)23:11<1647::AID-MUS1>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/1097-4598(200011)23:11<1647::AID-MUS1>3.0.CO;2-M)
- LIMA, D. A. *et al.* Transcriptomic analysis of benznidazole-resistant and susceptible *Trypanosoma cruzi* populations. *Parasites & Vectors*, v. 16, n. 1, p. 167, 2023. <https://doi.org/10.1186/s13071-023-05775-4>
- LÓPEZ, M.; TANOWITZ, H. B.; GARG, N. J. Pathogenesis of chronic Chagas disease: macrophages, mitochondria, and oxidative stress. *Current Clinical Microbiology Reports*, v. 5, n. 1, p. 45–54, 2018. PMC5983038
- LOUISE, V. *et al.* Theracurmin modulates cardiac inflammation in experimental model of *Trypanosoma cruzi* infection. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, v. 8, n. 7, p. 343, 2023. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed8070343>
- LUCCHETTI, B. F. C. *et al.* Moderate treadmill exercise training improves cardiovascular and nitrenergic response and resistance to *Trypanosoma cruzi* infection in mice. *Frontiers in Physiology*, v. 8, 2017. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00315>
- LUISONI, S. *et al.* Co-option of membrane wounding enables virus penetration into cells. *Cell Host & Microbe*, v. 18, p. 75–85, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.06.006>
- LYNCH, D. V.; DUNN, T. M. An introduction to plant sphingolipids and a review of recent advances in understanding their metabolism and function. *New Phytologist*, v. 161, n. 3, p. 677–702, 2004. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8137.2004.00992.x>
- MACALUSO, G. *et al.* A review on the immunological response against *Trypanosoma cruzi*. *Pathogens*, v. 12, n. 2, p. 282, 2023. <https://doi.org/10.3390/pathogens12020282>
- MAFFIULETTI, N. A. *et al.* Rate of force development: physiological and methodological considerations. *European Journal of Applied Physiology*, v. 116, n. 6, p. 1091–1116, 2016. <https://doi.org/10.1007/s00421-016-3346-6>

MALIK, L. H.; SINGH, G. D.; AMSTERDAM, E. A. Chagas heart disease: an update. *The American Journal of Medicine*, v. 128, n. 11, p. 1251.e7–1251.e15, 2015.

<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.04.036>

MARCUCCI-BARBOSA, L. S. *et al.* The effects of strength training session with different types of muscle action on white blood cells counting and Th1/Th2 response. *Sport Sciences for Health*, v. 16, n. 2, p. 239–248, 2020. <https://doi.org/10.1007/s11332-019-00597-3>

MARIN-NETO, J. A. *et al.* Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation*, v. 115, p. 1109–1123, 2007. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.624296>

MARTINEZ, F. *et al.* Chagas disease and heart failure: an expanding issue worldwide. *European Cardiology*, v. 14, n. 2, p. 82–88, 2019. <https://doi.org/10.15420/ecr.2018.30.2>

MARTINS-MELO, F. R.; CASTRO, M. C.; WERNECK, G. L. Levels and trends in Chagas disease-related mortality in Brazil, 2000–2019. *Acta Tropica*, v. 220, 105948, 2021.

<https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2021.105948>

McARDLE, W. D.; KATCH, F. I.; KATCH, V. L. *Nutrição, Energia e Desempenho Humano*. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2024.

MEDEIROS, N. I. *et al.* MMP-2 and MMP-9 plasma levels are potential biomarkers for indeterminate and cardiac clinical forms progression in chronic Chagas disease. *Scientific Reports*, v. 9, 14170, 2019. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50791-z>

MENEZES, T. P. *et al.* Therapeutic potential of 3D-printed nifurtimox for Chagas disease: effects on survival, parasitemia control and immune modulation. *Tropical Medicine & International Health*, 2026. <https://doi.org/10.1111/tmi.70085>

MORAD, S. A.; CABOT, M. C. Ceramide-orchestrated signalling in cancer cells. *Nature Reviews Cancer*, v. 13, n. 1, p. 51–65, 2013. <https://doi.org/10.1038/nrc3398>

MORILLO, C. A. *et al.* Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 14, p. 1295–1306, 2015.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507574>

MOREIRA, N. M. *et al.* Moderate physical exercise protects myenteric metabolically more active neurons in mice infected with *Trypanosoma cruzi*. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 59, n. 2, p. 307–314, 2014. <https://doi.org/10.1007/s10620-013-2901-9>

MORO, T. *et al.* Effects of 6 weeks of traditional resistance training or high intensity interval resistance training on body composition, aerobic power and strength in healthy young subjects: a randomized parallel trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 17, n. 11, p. 4093, 2020. <https://doi.org/10.3390/ijerph17114093>

MUÑOZ-FERNÁNDEZ, M. A.; FERNÁNDEZ, M. A.; FRESNO, M. Synergism between tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma on macrophage activation for the killing of intracellular *Trypanosoma cruzi* through a nitric oxide-dependent mechanism. *European Journal of Immunology*, v. 22, n. 2, p. 301–307, 1992. <https://doi.org/10.1002/eji.1830220203>

NAGAJYOTHI, F. *et al.* Mechanisms of *Trypanosoma cruzi* persistence in Chagas disease. *Microbes and Infection*, v. 14, n. 7–8, p. 634–643, 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2012.01764.x>

- NEVES, R. V. P. *et al.* Dynamic, not isometric resistance training improves muscle inflammation, oxidative stress and hypertrophy in rats. *Frontiers in Physiology*, v. 10, 2019. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00004>
- NIZIOLEK, G. M. *et al.* Acid sphingomyelinase inhibition mitigates histopathological and behavioral changes in a murine model of traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*, v. 37, n. 17, p. 1902–1909, 2020. <https://doi.org/10.1089/neu.2019.6436>
- NOBREGA, A. A. *et al.* Oral transmission of Chagas disease by consumption of açai palm fruit; Brazil. *Emerging Infectious Diseases*, v. 15, p. 653–655, 2009. <https://doi.org/10.3201/eid1504.081450>
- NOVAES, R. D. *et al.* Parasite control and skeletal myositis in *Trypanosoma cruzi*-infected and exercised rats. *Acta Tropica*, v. 170, p. 8–15, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2017.02.012>
- NUNES, M. C. P. *et al.* Clinical features of Chagas disease progression and severity. *The Lancet Regional Health – Americas*, v. 37, 100832, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2024.100832>
- OLIVERA, M. J. *et al.* Addressing Chagas disease from a One Health perspective: risk factors, lessons learned and prevention of oral transmission outbreaks in Colombia. *Science of One Health*, v. 3, 100066, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.soh.2024.100066>
- ONOFRE, T. S. *et al.* Gp35/50 mucin molecules of *Trypanosoma cruzi* metacyclic forms that mediate host cell invasion interact with annexin A2. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 16, e0010788, 2022. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010788>
- PANDOLFI, R. *et al.* Role of acid sphingomyelinase and IL-6 as mediators of endotoxin-induced pulmonary vascular dysfunction. *Thorax*, v. 72, n. 5, p. 460–471, 2017. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-208067>
- PARK, M. H. *et al.* Vascular and neurogenic rejuvenation in aging mice by modulation of ASM. *Neuron*, v. 100, p. 762–775, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.10.038>
- PARK, K. M.; PARK, S. C.; KANG, S. Effects of resistance exercise on adipokine factors and body composition in pre- and postmenopausal women. *Journal of Exercise Rehabilitation*, v. 15, n. 5, p. 676–682, 2019. <https://doi.org/10.12965/jer.1938368.184>
- PEAKE, J. M. *et al.* Muscle damage and inflammation during recovery from exercise. *Journal of Applied Physiology*, v. 122, n. 3, p. 559–570, 2017. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00971.2016>
- PEDERSEN, B. K. *et al.* Role of myokines in exercise and metabolism. *Journal of Applied Physiology*, v. 103, n. 3, p. 1093–1098, 2007. DOI: 10.1152/jappphysiol.00080.2007
- PEDERSEN, B. K.; FEBBRAIO, M. A. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 8, n. 8, p. 457–465, 2012. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.49>
- PEDRA-REZENDE, Y. *et al.* Physical exercise promotes a reduction in cardiac fibrosis in the chronic indeterminate form of experimental Chagas disease. *Frontiers in Immunology*, v. 12, 2021. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.712034>

PEDROSA, G. F. *et al.* Partial range of motion training elicits favorable improvements in muscular adaptations when carried out at long muscle lengths. *European Journal of Sport Science*, v. 22, n. 8, p. 1250–1260, 2022. <https://doi.org/10.1080/17461391.2021.1927199>

PEREIRA, I. R. *et al.* Severity of chronic experimental Chagas' heart disease parallels tumour necrosis factor and nitric oxide levels in the serum: models of mild and severe disease. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 109, n. 3, p. 289–298, 2014. <https://doi.org/10.1590/0074-0276140033>

PEREIRA, K. S. *et al.* Chapter 3 - Transmission of Chagas disease (American trypanosomiasis) by food. *Advances in Food and Nutrition Research*, v. 59, p. 63–85, 2010. [https://doi.org/10.1016/S1043-4526\(10\)59003-X](https://doi.org/10.1016/S1043-4526(10)59003-X)

PEREZ-RAMIREZ, L. *et al.* Clinical analysis and parasite genetic diversity in human immunodeficiency virus/Chagas' disease coinfections in Brazil. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 61, p. 198–206, 1999. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1999.61.198>

PINTO K. M. C. *et al.* Similar Inflammatory Adaptation in Women following 10 Weeks of Two Equalized Resistance Training with Different Muscle Action Duration. *BioMed Research International*, v. 22, 2185111, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/2185111>

PIO, S. *et al.* Role of the CX3CL1/CX3CR1 axis in iron metabolism and immune regulation during acute *Trypanosoma cruzi* infection. *Frontiers in Immunology*, v. 16, 1585883, 2025. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1585883>

PONCINI, C. V. *et al.* *Trypanosoma cruzi* induces regulatory dendritic cells in vitro. *Infection and Immunity*, v. 76, n. 6, p. 2633–2641, 2008. <https://doi.org/10.1128/IAI.01298-07>

PONTES, W. M. *et al.* Inflammatory and oxidative patterns regulated by Theracurmin intake in an experimental model of hypertrophic training and detraining. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, v. 35, n. 3, p. 232–242, 2025. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.2024-0143>

POVEDA, C. *et al.* Cytokine profiling in Chagas disease: towards understanding the association with infecting *Trypanosoma cruzi* discrete typing units (a BENEFIT trial sub-study). *PLoS One*, v. 9, e91154, 2014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091154>

PRATA, A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 1, n. 2, p. 92–100, 2001. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(01\)00065-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(01)00065-2)

PRICE, K. J. *et al.* A review of guidelines for cardiac rehabilitation exercise programmes: is there an international consensus? *European Journal of Preventive Cardiology*, v. 23, n. 16, p. 1715–1733, 2016. <https://doi.org/10.1177/2047487316657669>

QUEIROGA, T. B. D. *et al.* Virulence of *Trypanosoma cruzi* strains is related to the differential expression of innate immune receptors in the heart. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 11, 2021. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.696719>

RASSI, A.; RASSI, A.; LITTLE, W. C. Chagas' heart disease. *Clinical Cardiology*, v. 23, n. 12, p. 883–889, 2000. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762009000900021>

RASSI, A.; RASSI, A.; MARIN-NETO, J. A. Chagas disease. *The Lancet*, v. 375, p. 1388–1402, 2010. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60061-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60061-X)

- RASSI, A. JÚNIOR; RASSI, A.; MARIN-NETO, J. A. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 104, supl. 1, p. 152–158, 2009. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762009000900021>
- REZENDE-OLIVEIRA, K.; SARMENTO, R. R.; RODRIGUES, V. JÚNIOR. Production of cytokine and chemokines by human mononuclear cells and whole blood cells after infection with *Trypanosoma cruzi*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 45, p. 45–50, 2012. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822012000100009>
- RIBEIRO, B. M. *et al.* Higher T-bet and IFN- γ expression in advanced chagasic megaesophagus indicates Th1 response in the chronic phase. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 67, e4, 2025. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946202567004>
- RODRIGUES-JUNIOR, L. F. *et al.* A cardiac rehabilitation exercise program potentially inhibits progressive inflammation in patients with severe Chagas cardiomyopathy: a pilot single-arm clinical trial. *Journal of Research in Medical Sciences*, v. 25, p. 18, 2020. https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_175_18
- RODRIGUES, J. P. F. *et al.* Host cell protein LAMP-2 is the receptor for *Trypanosoma cruzi* surface molecule gp82 that mediates invasion. *Cellular Microbiology*, v. 21, e13003, 2019. <https://doi.org/10.1111/cmi.13003>
- ROBERTS, M. D. *et al.* Physiological differences between low versus high skeletal muscle hypertrophic responders to resistance exercise training: current perspectives and future research directions. *Frontiers in Physiology*, v. 9, 834, 2018. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00834>
- ROBINSON, R. G. *et al.* Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short-term recovery after stroke: a placebo-controlled, double-blind study. *American Journal of Psychiatry*, v. 157, n. 3, p. 351–359, 2000. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.3.351>
- ROUX-BIEJAT, P. *et al.* Acid sphingomyelinase controls early phases of skeletal muscle regeneration by shaping the macrophage phenotype. *Cells*, v. 10, n. 11, p. 3028, 2021. <https://doi.org/10.3390/cells10113028>
- SAHLIN, K. Muscle energetics during explosive activities and potential effects of nutrition and training. *Sports Medicine*, v. 44, supl. 2, p. S167–S173, 2014. <https://doi.org/10.1007/s40279-014-0256-9>
- SAMULSKI, D.; MENZEL, H. J.; PRADO, L. S. *Treinamento esportivo*. Barueri: Manole, 2013.
- SANTOS, É.; MENEZES FALCÃO, L. Chagas cardiomyopathy and heart failure: from epidemiology to treatment. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, v. 39, n. 5, p. 279–289, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2019.12.006>
- SAXTON, R. A.; GLASSMAN, C. R.; GARCIA, K. C. Emerging principles of cytokine pharmacology and therapeutics. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 22, n. 1, p. 21–37, 2023. <https://doi.org/10.1038/s41573-022-00557-6>
- SCHEBELESKI-SOARES, C. *et al.* Preinfection aerobic treadmill training improves resistance against *Trypanosoma cruzi* infection in mice. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, v. 34, n. 4, p. 659–665, 2009. <https://doi.org/10.1139/H09-053>

SCHEUERMANN, K. *et al.* Amitriptyline downregulates chronic inflammatory response to biomaterial in mice. *Inflammation*, v. 44, n. 2, p. 580–591, 2021.

<https://doi.org/10.1007/s10753-020-01356-0>

SCHOENFELD, B. J. The mechanisms of muscle hypertrophy and their application to resistance training. *Journal of Strength and Conditioning Research*, v. 24, n. 10, p. 2857–2872, 2010. <https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e3181e840f3>

SCHUCHMAN, E. H.; DESNICK, R. J. Types A and B Niemann–Pick disease. *Molecular Genetics and Metabolism*, v. 120, n. 1–2, p. 27–33, 2017.

<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.12.008>

SCHUCHMAN, E. H. Acid sphingomyelinase, cell membranes and human disease: lessons from Niemann–Pick disease. *FEBS Letters*, v. 584, p. 1895–1900, 2010.

<https://doi.org/10.1016/j.febslet.2009.11.083>

ŠKARABOT, J. *et al.* The knowns and unknowns of neural adaptations to resistance training. *European Journal of Applied Physiology*, v. 121, n. 3, p. 675–685, 2021.

<https://doi.org/10.1007/s00421-020-04567-3>

SMITH, C. *et al.* The inflammatory response to skeletal muscle injury. *Sports Medicine*, v. 38, n. 11, p. 947–969, 2008. <https://doi.org/10.2165/00007256-200838110-00005>

SPENCER, M. R.; GASTIN, P. B. Energy system contribution during 200- to 1500-m running in highly trained athletes. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, v. 33, n. 1, p. 157–162, 2001. <https://doi.org/10.1097/00005768-200101000-00024>

STARKIE, R. *et al.* Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF- α production in humans. *FASEB Journal*, v. 17, n. 8, p. 884–886, 2003.

<https://doi.org/10.1096/fj.02-0670fje>

SULLIVAN, N. L. *et al.* Deficiency of antigen-specific B cells results in decreased *Trypanosoma cruzi* systemic but not mucosal immunity due to CD8 T cell exhaustion. *Journal of Immunology*, v. 194, n. 4, p. 1806–1818, 2015.

<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1303163>

TALVANI, A.; TEIXEIRA, M. M. Chapter 8 - Inflammation and Chagas disease: some mechanisms and relevance. *Advances in Parasitology*, v. 76, p. 171–194, 2011.

<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385895-5.00008-6>

TAM, C. *et al.* Exocytosis of acid sphingomyelinase by wounded cells promotes endocytosis and plasma membrane repair. *Journal of Cell Biology*, v. 189, n. 6, p. 1027–1038, 2010.

<https://doi.org/10.1083/jcb.201003053>

TANIGUCHI, M.; OKAZAKI, T. Ceramide/sphingomyelin rheostat regulated by sphingomyelin synthases and chronic diseases in murine models. *Journal of Lipid and Atherosclerosis*, v. 9, n. 3, p. 380–405, 2020. <https://doi.org/10.12997/jla.2020.9.3.380>

TEIXEIRA, A. R. *et al.* Chagas disease. *Postgraduate Medical Journal*, v. 82, n. 974, p. 788–798, 2006. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2006.047357>

- TERRA, R. *et al.* Immunomodulation from moderate exercise promotes control of experimental cutaneous leishmaniasis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 9, 115, 2019. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00115>
- TIDBALL, J. G. Inflammatory processes in muscle injury and repair. *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, v. 288, n. 2, p. R345–R353, 2005. DOI: 10.1152/ajpregu.00454.2004
- TYLER, K. M.; ENGMAN, D. M. The life cycle of *Trypanosoma cruzi* revisited. *International Journal for Parasitology*, v. 31, n. 5–6, p. 472–481, 2001. [https://doi.org/10.1016/S0020-7519\(01\)00153-9](https://doi.org/10.1016/S0020-7519(01)00153-9)
- UNE, C. *et al.* Enhancement of natural killer cell cytotoxicity and induction of NK cell-derived interferon-gamma display different kinetics during experimental infection with *Trypanosoma cruzi*. *Clinical and Experimental Immunology*, v. 121, n. 3, p. 499–505, 2000. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2000.01318.x>
- URBINA, J. A.; DOCAMPO, R. Specific chemotherapy of Chagas disease: controversies and advances. *Trends in Parasitology*, v. 19, n. 11, p. 495–501, 2003. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2003.09.001>
- VELLOZO, N. S. *et al.* Immunopathogenesis in *Trypanosoma cruzi* infection: a role for suppressed macrophages and apoptotic cells. *Frontiers in Immunology*, v. 14, 1244071, 2023. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1244071>
- VIOTTI, R. *et al.* Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment. *Annals of Internal Medicine*, v. 144, p. 724–734, 2006. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-10-200605160-00006>
- VILELA, T. C. *et al.* Aerobic and strength training induce changes in oxidative stress parameters and elicit modifications of various cellular components in skeletal muscle of aged rats. *Experimental Gerontology*, v. 106, p. 21–27, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.02.014>
- VILLAR, J. C. *et al.* Cutaneous reactions during treatment with nifurtimox or benznidazole among *Trypanosoma cruzi* seropositive adults without symptomatic cardiomyopathy: a safety sub-analysis of a placebo-controlled randomised trial. *Tropical Medicine & International Health*, v. 30, n. 7, p. 673–684, 2025. <https://doi.org/10.1111/tmi.14123>
- WANG, W. *et al.* An inositolphosphorylceramide synthase is involved in regulation of plant programmed cell death associated with defense in *Arabidopsis*. *The Plant Cell*, v. 20, p. 3163–3179, 2008. <https://doi.org/10.1105/tpc.108.060053>
- WHO. World Health Organization. Chagas disease (American trypanosomiasis). Fact Sheet, 2025. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-%28american-trypanosomiasis%29>
- WHO. World Health Organization. Neglected tropical diseases. 2025b. Campaigns, 2025. Disponível em: <https://www.who.int/campaigns/world-ntd-day/2025/brief-outline>
- WHO. World Health Organization. One Health. 2026. Health Topics, 2026. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/one-health#tab=tab_1

XIA, B. T. *et al.* Amitriptyline reduces inflammation and mortality in a murine model of sepsis. *Cellular Physiology and Biochemistry*, v. 52, n. 3, p. 565–579, 2019.

<https://doi.org/10.33594/000000040>

YASUDA, T. *et al.* Effects of short-term detraining following blood flow restricted low-intensity training on muscle size and strength. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, v. 35, n. 1, p. 71–75, 2015. <https://doi.org/10.1111/cpf.12165>

YOSHIDA, T.; DELAFONTAINE, P. Mechanisms of IGF-1-mediated regulation of skeletal muscle hypertrophy and atrophy. *Cells*, v. 9, n. 9, 1970, 2020.

<https://doi.org/10.3390/cells9091970>

YUAN, X. *et al.* Endothelial acid sphingomyelinase promotes NLRP3 inflammasome and neointima formation during hypercholesterolemia. *Journal of Lipid Research*, v. 63, n. 12, 100298, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2022.100298>

YUSUF A. M. *et al.* Acid sphingomyelinase deactivation post-ischemia promotes brain angiogenesis and remodeling by small extracellular vesicles. *Basic Research in Cardiology*, v. 117, n. 43, 2022. <https://doi.org/10.1007/s00395-022-00950-7>

ZAGO, M. P. *et al.* TcI isolates of *Trypanosoma cruzi* exploit the antioxidant network for enhanced intracellular survival in macrophages and virulence in mice. *Infection and Immunity*, v. 84, n. 6, p. 1842–1856, 2016. <https://doi.org/10.1128/IAI.00193-16>

ZHOU, Y.-F. *et al.* Human acid sphingomyelinase structures provide insight into the molecular basis of Niemann–Pick disease. *Nature Communications*, v. 7, 13082, 2016.

<https://doi.org/10.1038/ncomms13082>

ZINGALES, B. *et al.* A new consensus for *Trypanosoma cruzi* intraspecific nomenclature: second revision meeting recommends TcI to TcVI. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 104, n. 7, p. 1051–1054, 2009. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762009000700021>

ZINGALES, B. *et al.* Drug discovery for Chagas disease should consider *Trypanosoma cruzi* strain diversity. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 109, n. 6, p. 828–833, 2014.

<https://doi.org/10.1590/0074-0276140156>

ANEXOS

 <p>UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO</p> <p>UFOP  PROPP - Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação</p>	<p>Universidade Federal de Ouro Preto</p> <p><i>Comissão de Ética no Uso de Animais</i></p>								
CERTIFICADO : EMENDA v03/08/2023									
<p>Certificamos que a EMENDA (versão de 03/08/2023) da proposta intitulada "Treinamento físico de força como estratégia reguladora da esfingomielinase ácida e do remodelamento cardíaco na infecção experimental por <i>Trypanosoma cruzi</i>.", CEUA nº 4165300822 (00 017925), sob a responsabilidade de André Talvani Pedrosa da Silva e equipe: Kelerson Mauro de Castro Pinto ; Vtória Louise Teixeira e Silva; Washington Martins Pontes - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos vigentes para sua apresentação, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), sendo assim APROVADO pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Ouro Preto (CEUA/UFOP) em 24/11/2023.</p>									
<p>Pedido apresentado à CEUA: Prezados, boa tarde. Segue abaixo algumas alterações que foram realizadas devido à alguns imprevistos com o nosso protocolo de treinamento físico. A princípio falamos um treinamento físico aeróbico em esteira adaptada para camundongos, porém, não conseguimos adequá-la da maneira que idealizávamos, sendo inviável a utilização da mesma durante todo o período experimental. Diante disso, observamos que existe uma lacuna de conhecimento na literatura quando relacionamos o parasito causador da doença de Chagas (<i>Trypanosoma cruzi</i>) com o exercício físico resistido, o que nos fez repensar sobre o tipo de treinamento que seria utilizado no nosso modelo. A alteração se baseou na premissa de que, além de ser uma proposta nova para a literatura perante o modelo sugerido, nossa equipe possui experiência na aplicação deste tipo de treinamento, que já foi realizado por um dos nossos doutorandos, além de já possuir todos os materiais a serem utilizados durante a coleta. O protocolo de treinamento está devidamente referenciado e seguiremos com o máximo de cuidado pensando no bem-estar dos animais. Obrigada!</p>									
<p>Considerações da CEUA: Emenda aprovada pela Comissão na 145ª reunião ordinária da CEUA.</p>									
<p>Término previsto: 12/2024</p>									
<p>Origem: Centro de Ciência Animal</p>									
<p>Espécie: Camundongos isogênicos sexo: Machos idade: 7 a 9 semanas Quantidade mantida: 0</p>									
<p>Linagem: C57BL/6 Peso: 20 a 30 g</p>									
<p>ANIMAIS UTILIZADOS</p>									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></th> <th style="width: 20%;"></th> <th style="width: 10%;">Total Aprovado</th> <th style="width: 10%;">Quantidade Utilizada</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Camundongos isogênicos</td> <td>Machos</td> <td style="text-align: center;">129</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> </tbody> </table>				Total Aprovado	Quantidade Utilizada	Camundongos isogênicos	Machos	129	0
		Total Aprovado	Quantidade Utilizada						
Camundongos isogênicos	Machos	129	0						
<p>Ouro Preto, 28 de novembro de 2023</p>									
									
<p>Prof. Dr. Wanderson Geraldo de Lima Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais Universidade Federal de Ouro Preto</p>	<p>Profa. Dra. Cintia Lopes de Brito Magalhães Vice-Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais Universidade Federal de Ouro Preto</p>								
<p>Campus Universitário - Morro do Cruzeiro - ICER-II, Sala 29 - CEP 35400-000 - Ouro Preto/MG - tel: 55 (31) 3559-1368 Horário de atendimento: Online : e-mail: ceua_prepp@ufop.edu.br CEUA N 4165300822_17925</p>									
									