

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional  
Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação

Thayrine Rosa Damasceno

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBICO NOS  
PARÂMETROS CARDÍACOS E NA CAPACIDADE FUNCIONAL EM MODELO  
EXPERIMENTAL DE CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA**

Belo Horizonte

2023

Thayrine Rosa Damasceno

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBICO NOS  
PARÂMETROS CARDÍACOS E NA CAPACIDADE FUNCIONAL EM MODELO  
EXPERIMENTAL DE CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA**

**Versão final**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

Área de Concentração: Desempenho Funcional Humano.

Linha de Pesquisa: Desempenho Cardiorrespiratório.

Orientador: Prof. Dr. Luciano Fonseca Lemos de Oliveira.

Coorientadora: Dra. Denise Mayumi Tanaka.

Belo Horizonte

2023

D155a Damasceno, Thayrine Rosa  
2023 Avaliação dos efeitos do treinamento físico aeróbico nos parâmetros cardíacos e na capacidade funcional em modelo experimental de cardiomiopatia chagásica crônica. [manuscrito] / Thayrine Rosa Damasceno – 2023.  
85 f.: il.

Orientador: Luciano Fonseca Lemos de Oliveira  
Coorientadora: Denise Mayumi Tanaka

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional.  
Bibliografia: f. 65-78

1. Doenças Cardiovasculares – Teses. 2. Chagas, Doença de – Teses. 3. Reabilitação – Teses. 4. Capacidade funcional – Teses. 5. Exercícios físicos – Teses. I. Oliveira, Luciano Fonseca Lemos de. II. Tanaka, Denise Mayumi. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional. IV. Título.

CDU: 616.24

Ficha catalográfica elaborada pelo bibliotecário Danilo Francisco de Souza Lage, CRB 6: nº 3132, da Biblioteca da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da UFMG.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO

UFMG

## ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA THAYRINE ROSA DAMASCENO

Realizou-se, no dia 25 de abril de 2023, às 09:00 horas, Auditório Profa. Maria Lúcia Paixão (EEFFTO/UFMG), da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada *AValiação dos efeitos do treinamento físico aeróbico nos parâmetros cardíacos e na capacidade funcional em modelo experimental de cardiomiopatia chagásica crônica*, apresentada por THAYRINE ROSA DAMASCENO, número de registro 2020721303, graduada no curso de FISIOTERAPIA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Luciano Fonseca Lemos de Oliveira - Orientador (UFMG), Prof(a). Eduardo Elias Vieira de Carvalho (Universidade Federal do Triângulo Mineiro), Prof(a). Danielle Aparecida Gomes Pereira (UFMG), Prof(a). Denise Mayumi Tanaka (Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto).

A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.  
Belo Horizonte, 25 de abril de 2023.

Prof(a). Luciano Fonseca Lemos de Oliveira ( Doutor )

Documento assinado digitalmente

EDUARDO ELIAS VIEIRA DE CARVALHO  
Data: 25/04/2023 12:21:29 -0300  
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof(a). Eduardo Elias Vieira de Carvalho ( Doutor )

Prof(a). Danielle Aparecida Gomes Pereira ( Doutora )

Prof(a). Denise Mayumi Tanaka ( Doutora )



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO

UFMG

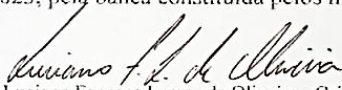
## FOLHA DE APROVAÇÃO


AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBICO NOS PARÂMETROS CARDÍACOS E NA CAPACIDADE FUNCIONAL EM MODELO EXPERIMENTAL DE CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA

### THAYRINE ROSA DAMASCENO

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO, área de concentração DESEMPENHO FUNCIONAL HUMANO.

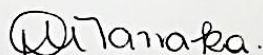
Aprovada em 25 de abril de 2023, pela banca constituída pelos membros:

  
Prof(a). Luciano Fonseca Lemos de Oliveira - Orientador

 UFMG  
Documento assinado digitalmente  
EDUARDO ELIAS VIEIRA DE CARVALHO  
Data: 25/04/2023 12:22:43-0300  
Verifique em <https://validar.ib.gov.br>

Prof(a). Eduardo Elias Vieira de Carvalho  
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

  
Prof(a). Danielle Aparecida Gomes Pereira  
UFMG

  
Prof(a). Denise Mayumi Tanaka  
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Belo Horizonte, 25 de abril de 2023.

*À minha mãe Divanilde Rosa Damasceno*

*(in memoriam).*

## AGRADECIMENTOS

A Deus, minha fortaleza em todos os momentos.

Ao meu orientador Prof. Dr. Luciano Oliveira e à minha coorientadora Dra. Denise Tanaka. Finalizar o mestrado exigiu mais do que apoio acadêmico e tive a honra de ter sido orientada por duas pessoas que levarei como referência de pesquisadores e docentes pelo resto da vida. Ao Prof. Luciano agradeço a paciência, cuidado e humanização com que conduziu toda minha orientação de mestrado. Obrigada por todas as oportunidades de aprendizado e por ser um exemplo do que é ser educador. À Dr<sup>a</sup>. Denise, pessoa que admiro muito, que contribuiu em todas as etapas do projeto desde o iníciozinho, me recebeu de braços abertos na FMRP-USP e me coorientou com muita paciência e cuidado.

Aos pesquisadores (as) do Laboratório de Investigação Experimental em Cardiologia da FMRP-USP pela parceria e imensa colaboração durante a realização desse trabalho, especialmente ao Prof. Dr. Marcus Vinicius Simões. Ao Prof. Dr. Dawit Gonçalves e ao mestrando Gustavo Zanetti do LAFISE-UFMG pela colaboração e ensinamentos. À Prof. Dra. Virginia Lemos pela oportunidade de conduzir a parte histológica da minha pesquisa em seu laboratório e por todos os recursos e apoio fornecidos. Agradeço especialmente ao Ildernandes e Natália pelo cuidado e amizade. Vocês são pesquisadores que inspiram e sempre os levarei com muito carinho em meu coração.

À Prof. Dra. Fernanda Lanza pela oportunidade de amadurecimento e aprendizado nos projetos de extensão e pesquisa. À Alexânia pela confiança, parceria e oportunidade de aprendizado durante a coleta de dados, avaliação e treinamento do teu projeto de mestrado. Obrigada pela paciência, agregaste muito durante essa fase da minha vida.

Aos meus primeiros alunos de iniciação científica, Rafael e Enrico, por toda dedicação e esforço. Vocês foram essenciais para a conclusão dessa pesquisa e os guardarei sempre com muito carinho em meu coração. À Ianara e Stephanie pela contribuição durante a análise musculoesquelética. A todos os membros do nosso Time Cardio. Especialmente à Jhessica, Rafael, Enrico, Fábio, Mariana, André e Bruna.

Ao Fábio pelo incentivo, amizade e pelas trilhas que foram essenciais para nossa saúde mental. À Jhessica, minha dupla de mestrado, obrigada por me receber de braços abertos assim que cheguei em Belo Horizonte. Apesar de sermos muito diferentes, nos completamos na pós-graduação e construímos uma amizade muito bonita. Obrigada por me animar nos momentos de crise, por ter cuidado de mim sempre que precisei, pela parceria, amizade, paciência e, especialmente, por ter se tornado um pedacinho da minha família nesse mundão afora.

À minha mãe, Divanilde Damasceno (*in memoriam*), por todo amor e dedicação. Por ter me ensinado desde cedo que a educação transforma vidas. À minha irmã e meu grande amor, Tayza. Se cheguei até aqui foi sempre contigo no pensamento.

Aos meus avós Leonildes Rosa e Pedro Rosa (*in memoriam*) que sempre zelaram por nós. Ao meu pai, Carlos. Às minhas tias Ana Gregório (*in memoriam*), Maria José, Denize e Dalva por sempre terem cuidado de mim. Às minhas primas Bianca, Natália, Alanna e aos primos Elcio e Pedrinho por sempre me incentivarem e serem meu porto seguro.

Ao meu noivo Cristian, *my Lighthouse*. Obrigada pelo companheirismo, paciência e cuidado durante todos esses anos. Obrigada por me encorajar a realizar meus sonhos, pelo suporte emocional, pelas noites sem dormir estudando comigo, e por sempre me dar força para continuar.

A Aline e Addison, meus amigos e irmãos de coração, por serem meu suporte e fonte de incentivo e inspiração. Obrigado por estarem comigo mesmo quando cada um está em um continente diferente. À Suzi, que mesmo longe, sempre se faz presente e me dá forças. À Bastira e Dayanna pela amizade e incentivo para eu começar o mestrado. À Thaiany e Elis que me acolheram em Belo Horizonte, compartilharam a casa e a vida comigo durante esses dois anos.

A todos que agregaram e estiveram comigo nessa fase.



## RESUMO

A cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) é a forma mais grave de cardiomiopatia não isquêmica na América Latina. A infecção persistente e de baixa intensidade pelo *Trypanosoma cruzi* desencadeia uma fisiopatogenia complexa e de longa duração levando ao desenvolvimento de dano miocárdico parasita-dependente, lesão miocárdica imunomediada, distúrbios microvasculares e disautonomia cardíaca, que contribuem para a progressão da disfunção ventricular e redução da capacidade funcional. Poucos estudos sugerem que o treinamento físico aeróbico (TFA) possa levar a melhora da capacidade funcional e do dano miocárdico. Os objetivos do estudo foram avaliar os efeitos do TFA na morfologia, função e perfusão miocárdica e correlacionar essas variáveis com inflamação e fibrose em modelo experimental de CCC usando imagens de alta resolução *in vivo*. Adicionalmente, investigar a influência dessas alterações na redução da capacidade funcional. Ademais, como objetivo secundário, analisar as áreas de secção transversa do músculo esquelético. A fim de verificar a aplicação clínica do estudo, também realizar uma análise retrospectiva de pacientes com CCC. Hamsters sírios fêmeas com CCC e seus controles (CT) foram alocados em quatro grupos: CCC-TFA (n=22), CCC-SED (n=22), CT-TFA (n=8) e CT-SED (n=8). Sete meses após a infecção, os animais foram submetidos aos exames de ecocardiograma bidimensional, cintilografia de perfusão miocárdica e teste de esforço cardiopulmonar. O treinamento foi realizado por oito semanas, cinco vezes por semana, durante cinquenta minutos. Após finalizarem o protocolo de TFA, os animais foram reavaliados, eutanasiados e amostras de tecido cardíaco foram coletadas para análise histopatológica. Na análise clínica retrospectiva, quatro pacientes com CCC realizaram exercício aeróbico em intensidade moderada a alta (60 a 85% do  $VO_{2\text{pico}}$ ) por doze semanas. Na avaliação basal, antes da alocação nos grupos, animais chagásicos apresentaram consumo de oxigênio pico ( $VO_{2\text{pico}}$ ) semelhantes ( $p>0,05$ ), aumento das áreas de defeito de perfusão miocárdica (DPM) [4,5(2,7-8,5) vs 2,6(0,8-3,9),  $p=0,014$ ] e redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) [46,9(40,3-49,7) vs 51,7 (49,4-53,3),  $p<0,001$ ] em comparação com animais controles. A análise de correlação mostrou que o  $VO_{2\text{pico}}$  correlacionou-se com o DPM ( $r=-0,660$ ;  $p<0,0001$ ), FEVE ( $r=0,374$ ;  $p=0,020$ ), DDVE ( $r=-0,533$ ;  $p=0,001$ ) e DSVE ( $r=-0,480$ ;  $p=0,001$ ). Somente o DPM permaneceu independentemente associado ao  $VO_{2\text{pico}}$  ( $r^2\text{ajustado}=0,42$ ). Posteriormente a alocação dos animais, a ANOVA mista mostrou FEVE reduzida nos grupos chagásicos CCC-SED [46,72 (40,01-51,06)%] e CCC-APT [46,87 (42,35-50,10)%;  $p=0,015$ ] quando comparados com o CT-SED [53,06 (51,95-54,00)%,  $p\text{ANOVA}=0,009$ ]. Após o TFA, a ANOVA mista identificou FEVE reduzida, significativo aumento dos DPM ao longo do tempo e mais inflamação [(1,60±0,63);  $p\text{ANOVA}<0,0001$ ] e colágeno tipo 1 [1,84 (1,22-2,82);  $p\text{ANOVA}=0,008$ ] no grupo CCC-SED, quando comparado aos outros grupos. Por outro lado, o TFA no grupo CCC-TFA reduziu inflamação [(0,93±0,20);  $p\text{ANOVA}<0,0001$ ], impediu a progressão dos DPM e fibrose miocárdica, atenuou a disfunção ventricular esquerda e melhorou a capacidade funcional. Em animais com CCC o TFA reduziu inflamação, impediu a progressão de DPM e fibrose, atenuou o remodelamento do ventrículo esquerdo, melhorou a capacidade funcional e promoveu a recuperação estrutural musculoesquelética, reduzindo a atrofia muscular. Ademais, em pacientes com CCC o TFA diminuiu o DPM, melhorou a FEVE e a capacidade funcional.

Palavras-chave: Cardiomiopatia chagásica. Miocardite. Capacidade funcional. Exercício aeróbico. Inflamação. Imagiologia de perfusão miocárdica.

## ABSTRACT

Chronic Chagas cardiomyopathy (CCC) is the most severe form of non-ischemic cardiomyopathy in Latin America. The persistent and low-intensity infection by *Trypanosoma cruzi* triggers a complex and long-lasting pathogenesis leading to the development of parasite-dependent myocardial damage, immune-mediated myocardial injury, microvascular disorders and cardiac dysautonomia, which contribute to the progression of ventricular dysfunction and reduction in cardiorespiratory fitness (CRF). Few studies suggest that aerobic physical training (APT) can lead to improvement in CRF and myocardial damage. The objectives of this study were to evaluate the effects of APT on myocardial morphology, function and perfusion and correlate these variables with inflammation and fibrosis in an experimental model of CCC using high-resolution *in vivo* images. Additionally, to investigate the influence of these alterations in the reduction of CRF. Furthermore, as a secondary objective, to analyze the cross-sectional areas of the skeletal muscle. In order to verify the clinical application of the study, we also performed a retrospective analysis of patients with CCC. Female Syrian hamsters with CCC and their controls (CT) were allocated into four groups: CCC-APT (n=22), CCC-SED (n=22), CT-APT (n=8) and CT-SED (n= 8). Seven months after infection, the animals were submitted to two-dimensional echocardiography, myocardial perfusion scintigraphy and cardiopulmonary exercise testing. The training was carried out for eight weeks, five times a week, for fifty minutes. After completing the APT protocol, the animals were reassessed, euthanized and cardiac tissue samples were collected for histopathological analysis. In the retrospective clinical analysis, four patients with CCC performed aerobic exercise at moderate to high intensity (60 to 85% of  $VO_{2peak}$ ) for twelve weeks. In the baseline evaluation, before allocation to the groups, chagasic animals showed similar peak oxygen consumption ( $VO_{2peak}$ ) ( $p>0.05$ ), increased areas of myocardial perfusion defect (MPD) [4.5(2.7-8.5) vs 2.6(0.8-3.9),  $p=0.014$ ] and reduction in left ventricular ejection fraction (LVEF) [46.9(40.3 -49 .7) vs 51.7 (49.4-53.3),  $p < 0.001$ ] when compared to control animals. The correlation analysis showed that  $VO_{2peak}$  correlated with MPD ( $r=-.660$ ;  $p<0.0001$ ), LVEF ( $r=0.374$ ;  $p=0.022$ ), LVDD ( $r=-0.533$ ;  $p=0.001$ ) and LVSD ( $r=-0.49$ ;  $p=0.001$ ). Only MPD remained independently associated with  $VO_{2peak}$  (adjusted  $r^2=0.42$ ). After animals allocation, mixed ANOVA showed reduced LVEF in chagasic groups [CCC-SED 46.72 (40.01-51.06)%] and CCC-APT [46.87 (42.35-50.10)%;  $p=0.015$ ] when compared with CT-SED [53.06 (51.95-54.00)%,  $pANOVA=0.009$ ]. After APT, mixed ANOVA identified reduced LVEF, significant increase in MPD over time, and more inflammation [(1.60±0.63);  $pANOVA<0.0001$ ] and type 1 collagen [1.84 (1.22-2.82);  $pANOVA=0.008$ ] in the CCC-SED group, when compared to the other groups. On the other hand, APT in the CCC-APT group reduced inflammation [(0.93±0.20);  $pANOVA<0.0001$ ], prevented the progression of MPD and myocardial fibrosis, attenuated left ventricular dysfunction and improved the CRF. In animals with CCC, APT reduced inflammation, prevented the progression of MPD and fibrosis, attenuated left ventricular remodeling, improved functional capacity and promoted musculoskeletal structural recovery, reducing muscle atrophy. Furthermore, in patients with CCC, APT decreased MPD, improved LVEF and CRF.

Keywords: Chagas Cardiomyopathy. Myocarditis. Cardiorespiratory fitness. Aerobic exercise. Inflammation. Myocardial Perfusion Imaging.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figure 1. Study timeline.....	39
Figure 2. Correlation between $VO_{2peak}$ and cardiac variables.....	44
Figure 3. Effects of APT in cardiac function and perfusion.....	46
Figure 4. Histopathological analysis of the LV tissue.....	48
Supplementary figure 1. CPET variables interaction with time.....	60
Supplementary figure 2. Skeletal muscle cross sectional area post treatment.....	61

## LISTA DE TABELAS

Table 1. Echocardiography and myocardial perfusion SPECT data from the experimental groups.....	45
Table 2. CPET data from the experimental groups.....	47
Supplementary Table 1. Baseline results and histopathological analysis of each experimental group.....	59

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCC – Cardiomiopatia Chagásica Crônica

CCL – CC ligante de quimiocina

CCR – CC receptor de quimiocina

DC – Doença de Chagas

DDVE – Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo

DSVE – Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo

DMC – Disfunção microvascular coronariana

DPM – Defeito de perfusão miocárdica

ECG – Eletrocardiograma

ET-1 – Endotelina 1

ECO-2D – Ecocardiograma bidimensional

FEVE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

IFN- $\gamma$  – Interferon gama

IL-1R - Receptor de interleucina-1

IL-12 - Interleucina 12

LA – Limiar de anaerbiose

MyD88 - Proteína de resposta primária de diferenciação mieloide 88

NYHA - *New York Heart Association*

PAMPs – Padrões moleculares associados a patógenos

PET – Tomografia por emissão de pósitrons

Pulso de O<sub>2</sub> - Pulso de oxigênio

RANTES - *Regulated upon Activation Normal T-cell Expressed and Secreted*

SPECT - *Single-photon emission computerized tomography*

TFA – Treinamento físico aeróbico

TNF- $\alpha$  – Fator de necrose tumoral alfa

TXA2 – Tromboxano

TLRs - Receptores *Toll-Like*

VE – Ventrículo esquerdo

V<sub>E</sub> – Ventilação

VE/VCO<sub>2slope</sub> - Ventilação minuto/produção de dióxido de carbono

VO<sub>2</sub> – Consumo de oxigênio

VO<sub>2max</sub> – Consumo máximo de oxigênio

VO<sub>2pico</sub> – Consumo de oxigênio pico

VO<sub>2</sub> - Consumo de oxigênio

VCO<sub>2</sub> - Produção de dióxido de carbono

## SUMÁRIO

<b>1.INTRODUÇÃO</b> .....	18
1.1 Doença de Chagas.....	18
1.2 Cardiomiopatia Chagásica Crônica (CCC) .....	22
1.3 Fisiopatogenia da CCC.....	23
1.4 Persistência do parasita.....	24
1.5 Alterações inflamatórias na CCC.....	25
1.6 Alterações de perfusão na CCC.....	27
1.7 Redução da capacidade funcional em pacientes com CCC.....	30
1.8 Efeitos do treinamento físico aeróbico na CCC: estudos clínicos e experimentais.....	32
<b>2. ARTIGO</b> .....	34
<b>3. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	62
<b>4. REFERÊNCIAS</b> .....	65
<b>ANEXO A – Comissão de ética no uso de animais</b> .....	79
<b>APÊNDICE A – Minicurrículo</b> .....	81

## PREFÁCIO

Nos últimos anos diversos estudos evidenciaram os benefícios do exercício físico no tratamento de cardiomiopatias. Porém, no que se refere às intervenções não medicamentosas na cardiomiopatia de etiologia chagásica, observa-se ainda uma importante lacuna na literatura científica. A reabilitação cardiovascular, através do exercício físico, é uma ferramenta fundamental no controle da progressão da doença. Tendo em vista esse cenário e a enfática morbimortalidade de indivíduos acometidos por essa patologia, a necessidade de novas pesquisas com foco nos principais eixos fisiopatogênicos e no tratamento através da reabilitação cardiovascular tornam-se imprescindíveis.

Esta dissertação, elaborada em formato opcional, e de acordo com as normas estabelecidas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação (PPGCR) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), teve como objetivo avaliar os efeitos do treinamento físico aeróbico nas alterações morfológicas, funcionais e perfusionais miocárdicas em modelo experimental de cardiomiopatia chagásica crônica (CCC). Ademais, também estudamos as possíveis correlações de tais alterações com a evolução da disfunção ventricular esquerda mediante emprego de imagens de alta resolução *in vivo*. Adicionalmente, investigamos a influência dessas alterações na redução da capacidade funcional e, a fim de verificar a aplicação clínica do estudo, também realizamos uma análise retrospectiva de pacientes com CCC e isquemia microvascular.

Este projeto está em andamento desde 2019. As fases de aquisição e inoculação dos animais bem como o acompanhamento da evolução da infecção experimental finalizaram em 2019. Em 2020 foi realizada a coleta de dados através da avaliação, treinamento e reavaliação dos animais. Em 2021 e 2022 a mestranda entrou no projeto e deu prosseguimento ao processamento e análise dos exames de imagem, análise histopatológica e avaliação dos resultados. A pesquisa foi executada no Laboratório de Fisiologia do Exercício (LAFISE) da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional (EEFFTO) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), em parceria com o Laboratório de Investigação Experimental em Cardiologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de



São Paulo (FMRP-USP) e com o Laboratório de Fisiologia Cardiovascular do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG.

A dissertação foi estruturalmente organizada em introdução contendo a revisão da literatura, artigo científico nas normas da *JACC: Basic to Translational Science*, considerações finais e referências bibliográficas formatadas de acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). Após as referências bibliográficas estão disponíveis os anexos, apêndices e um minicurrículo da discente com as atividades científicas realizadas durante o mestrado.

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Doença de Chagas

A Doença de Chagas (DC) foi descrita pela primeira vez em 15 de abril de 1909 pelo pesquisador brasileiro Carlos Ribeiro Justiniano Chagas, que descobriu o vetor, o patógeno e a doença (CHAGAS, 1909; KROPF; SÁ, 2009). Estima-se que 6 milhões de indivíduos estejam infectados pela DC no mundo (BERN; MESSENGER; WHITMAN; MAGUIRE, 2019; SANTOS; SILVA; LEONY; FREITAS *et al.*, 2020) e, embora tenha-se verificado redução de sua prevalência nas últimas décadas, aproximadamente 10 a 15 mil mortes relacionadas à DC ainda são registradas anualmente (MARIN-NETO; RASSI JR; OLIVEIRA; CORREIA *et al.*, 2022). Além disso, processos migratórios também levaram ao aumento da incidência da doença na América do Norte, Europa, Ásia e Austrália (ROMERO; VELASCO; PISANI; ALVIZ *et al.*, 2021).

A morbidade e mortalidade da DC no Brasil são maiores entre indivíduos do sexo masculino e/ou adultos ou idosos, principalmente os que vivem em áreas endêmicas de transmissão vetorial (ECHEVERRÍA; MARCUS; NOVICK; SOSA-ESTANI *et al.*, 2020). Um estudo que avaliou a evolução da mortalidade no Brasil entre os anos 1980 e 2014 observou um aumento progressivo no risco de morte por DC com o aumento da idade (maior entre 50 e 64 anos) (SIMÕES; BORGES; ASSIS; SILVA *et al.*, 2018). Os homens tiveram um risco maior de morte entre as idades de 40 e 59 anos, e as mulheres aos 50 anos ou mais (SIMÕES; BORGES; ASSIS; SILVA *et al.*, 2018).

A recente diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia (MARIN-NETO; RASSI JR; OLIVEIRA; CORREIA *et al.*, 2022) enfatizou que essa patologia ainda acomete principalmente indivíduos em maior vulnerabilidade social, faz parte do grupo de doenças tropicais negligenciadas (DTN) da Organização Mundial de Saúde (OMS) e, mesmo no século XXI, ainda mantém padrão epidemiológico de endemidade em vários países da América Latina (MARIN-NETO; RASSI JR; OLIVEIRA; CORREIA *et al.*, 2022).

No Brasil, apenas casos agudos da DC eram de notificação obrigatória (SANTOS; SILVA; LEONY; FREITAS *et al.*, 2020). Apesar de avanços como o controle da transmissão vetorial, principalmente do *Triatoma infestans* em 2006 (FERREIRA; SILVA, 2006), e redução da mortalidade (NÓBREGA; ARAÚJO; VASCONCELOS, 2014) essa vigilância

epidemiológica focada apenas na fase aguda gerava uma problemática de subnotificação de casos (SIMÕES; BORGES; ASSIS; SILVA *et al.*, 2018). Em decorrência desse histórico de transmissão vetorial, estima-se que mais indivíduos no Brasil estejam na fase crônica e que a maioria dos casos crônicos são desconhecidos ou não tratados (SANTOS; SILVA; LEONY; FREITAS *et al.*, 2020).

Embora a fase crônica acarrete maiores impactos socioeconômicos e repercussões na saúde pública, na maioria dos países endêmicos a notificação desses casos não é mandatória. Esse problema gera desconhecimento da situação epidemiológica da doença no país e barreiras no acesso à detecção, diagnóstico e tratamento precoce adequados (SIRIANO; MARCHIOL; CERTO; CUBIDES *et al.*, 2020). Atualmente, porém, espera-se uma mudança nesse contexto no Brasil, primeiro país a adotar uma normativa para a notificação de casos crônicos da DC (ARAUJO-JORGE; FERREIRA; ROCHA; VIEIRA *et al.*, 2021). A portaria Nº 1.061 de 18 de maio de 2020 (BRASIL, 2020) incluiu a DC crônica na Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública, com rastreamento nos serviços de saúde em todo o território nacional.

A DC, também conhecida como tripanossomíase americana, é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) (RASSI; RASSI; REZENDE, 2012). O *T. cruzi* apresenta grande diversidade genética e é classificado em sete unidades discretas de tipagem (DTU) ou cepas: TcI–TcVI e Tcbat (identificada em morcegos) (ZINGALES, 2018). A DTU II ou TcII, também conhecida como cepa Y, é muito utilizada em pesquisa e tem sido associada ao desenvolvimento de cardiomiopatia crônica, megaesôfago e megacólon (FILHO; BRAZ; ANDRINO; YAMAMOTO *et al.*, 2019; MONTALVO-OCOTOXTLE; ROJAS-VELASCO; RODRÍGUEZ-MORALES; ARCE-FONSECA *et al.*, 2022; ZINGALES; MILES; CAMPBELL; TIBAYRENC *et al.*, 2012). Ademais, a cepa Y, encontrada predominantemente nas regiões sul e centro da América do Sul, também está relacionada a um maior perfil inflamatório e tropismo pelo tecido cardíaco (MAGALHÃES; VIANA; CHIARI; GALVÃO *et al.*, 2015; NOVAES; PENITENTE; GONÇALVES; TALVANI *et al.*, 2013; ZINGALES, 2018).

Segundo o Atlas Iconográfico de Triatomíneos do Brasil publicado pelo Instituto Oswaldo Cruz, a subfamília *Triatominae* possui 18 gêneros e 148 espécies, das quais 64 foram registradas no Brasil (JURBERG; RODRIGUES; MOREIRA; TRIATOMÍNEOS, 2014). Os *Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus*, e o *Triatoma dimidiata* são as três espécies de vetores

mais importantes na transmissão do *T. cruzi* ao ser humano (RASSI; RASSI; MARIN-NETO, 2010).

O principal mecanismo de transmissão desse parasita hemoflagelado em áreas endêmicas envolve contaminação da pele e mucosas pelos dejetos contaminados de insetos reduviídeos hematófagos (barbeiros) (ECHEVERRÍA; MORILLO, 2019; JURBERG; RODRIGUES; MOREIRA; TRIATOMÍNEOS, 2014). O *T. cruzi* também pode ser transmitido por via transplacentária, transfusões sanguíneas, doação de órgãos, acidentes de laboratório, compartilhamento de agulhas entre usuários de drogas intravenosas, e por via oral através de alimentos contaminados com os triatomíneos ou seus dejetos (ECHEVERRÍA; MARCUS; NOVICK; SOSA-ESTANI *et al.*, 2020).

Ressalta-se que a transmissão por via oral, atualmente uma das principais formas de infecção da DC no Brasil (COUCEIRO; ORTIZ; HOSANNAH DA SILVA; TEIXEIRA DE SOUSA *et al.*, 2022), envolve alta carga parasitária e possui um período de incubação mais curto (aproximadamente 22 dias) (FRANCO-PAREDES; VILLAMIL-GÓMEZ; SCHULTZ; HENAO-MARTÍNEZ *et al.*, 2020). A ingestão de alimentos como suco de cana-de-açúcar, açaí, bacaba, vinho de palma e carne de animal silvestre contaminados, geralmente, está associada à manifestação parasitária maciça, responsável por surtos regionais de infecção aguda da DC que culmina em quadro clínico grave e alta mortalidade (FRANCO-PAREDES; VILLAMIL-GÓMEZ; SCHULTZ; HENAO-MARTÍNEZ *et al.*, 2020; NÓBREGA; GARCIA; TATTO; OBARA *et al.*, 2009; RASSI; RASSI; MARIN-NETO, 2010).

A doença apresenta duas fases distintas: aguda e crônica. A fase aguda possui curta duração (4 a 8 semanas) podendo ser assintomática ou manifestar-se com sintomas leves na grande maioria dos casos (BERN, 2015; SIMÕES; ROMANO; SCHMIDT; MARTINS *et al.*, 2018). A sintomatologia mais comum nessa fase inclui febre prolongada, cefaleia, mialgia, linfadenite, hepatomegalia e esplenomegalia (LIDANI; ANDRADE; BAVIA; DAMASCENO *et al.*, 2019). Em casos raros (menos de 1–5%), alguns pacientes podem apresentar miocardite, meningoencefalite e derrame pericárdico (PÉREZ-MOLINA; MOLINA, 2018) levando a hospitalizações e/ou óbito. Salienta-se que indivíduos infectados por via oral possuem maior probabilidade de desenvolver uma resposta sintomática na fase aguda, com manifestações cardíacas incluindo miocardite difusa, alterações no eletrocardiograma (ECG) e ecocardiograma transtorácico (ORTIZ; PEREIRA; COUCEIRO; SILVA *et al.*, 2019).

Quando a transmissão é vetorial, é possível observar no local da inoculação o aparecimento de lesão inflamatória com edema e eritema (chagoma), além de edema palpebral e periocular quando a infecção ocorre pela mucosa periorbitária (sinal de Romãna) (LIDANI; ANDRADE; BAVIA; DAMASCENO *et al.*, 2019; SEMENOVITCH; LUPI; ALMEIDA, 2017). Em casos com sintomas clínicos inespecíficos são comuns atraso no diagnóstico precoce e tratamento (ORTIZ; PEREIRA; COUCEIRO; SILVA *et al.*, 2019).

Os sinais e sintomas presentes na fase aguda comumente desaparecem em torno de 1 a 3 meses (SIMÕES; ROMANO; SCHMIDT; MARTINS *et al.*, 2018). Após esse período, inicia-se a fase crônica da DC que pode ser assintomática (forma indeterminada) ou sintomática (forma determinada) (RASSI; RASSI; REZENDE, 2012). De 10 a 30 anos após a infecção inicial, cerca de 30 a 40% dos indivíduos desenvolvem a forma determinada da DC, que subdivide-se em cardíaca, digestiva ou cardiodigestiva (RASSI; RASSI; REZENDE, 2012). Além disso, também há relatos do comprometimento do sistema nervoso central (SNC) durante a fase aguda e crônica (USECHE; PÉREZ; MEIS; BONOMO *et al.*, 2022).

A confirmação da infecção por *T. cruzi* é feita através de testes parasitológicos e sorológicos. Testes parasitológicos são recomendados na fase aguda, quando é possível detectar facilmente a presença de parasitas circulantes no sangue periférico, ou na reativação da fase crônica devido à imunossupressão (LUQUETTI; SCHMUÑIS, 2017). Na fase crônica a parasitemia é variável e testes sorológicos são mais indicados porque os parasitas circulantes no sangue periférico são mais escassos (LUQUETTI; SCHMUÑIS, 2017).

O tratamento farmacológico é feito com antiparasitários como o benzonidazol e nifurtimox, tendo como objetivo eliminar o parasita e diminuir a progressão da doença (MOSCATELLI; MORONI; BOURNISSEN; GONZÁLEZ *et al.*, 2019). Quando na fase aguda, os pacientes submetidos ao tratamento farmacológico com benzonidazol apresentam altas taxas de soroconversão (70 a 97%% dos casos) (BRUM-SOARES; CUBIDES; BURGOS; MONROY *et al.*, 2016; MARIN-NETO; RASSI; AVEZUM; MATTOS *et al.*, 2009) chegando a 100% em pacientes com doença congênita (PÉREZ-MOLINA; CRESPILO-ANDÚJAR; BOSCH-NICOLAU; MOLINA, 2020). Na fase crônica, o estudo BENEFIT (*Benznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis*) realizado em pacientes com acometimento cardíaco na fase crônica, a terapia com benzonidazol reduziu a detecção de parasitas, mas não mostrou eficácia significativa de prevenir a progressão da cardiomiopatia chagásica (MORILLO; MARIN-NETO; AVEZUM; SOSA-ESTANI *et al.*, 2015).

## 1.2 Cardiomiopatia Chagásica Crônica

A cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) é a forma clínica sintomática mais grave e frequente na fase crônica da DC (NUNES; DONES; MORILLO; ENCINA *et al.*, 2013; RASSI; RASSI; MARIN-NETO, 2009). Essa doença se desenvolve em até 30% dos indivíduos infectados e afeta seus anos mais produtivos, gerando grande impacto econômico para a sociedade (RODRIGUES; TORRES; NUNES; GOMES *et al.*, 2022; TORRES; CORREIA; NUNES; DUTRA *et al.*, 2022).

Conhecida como a forma mais prevalente de cardiomiopatia não isquêmica na América Latina (SCHMIDT; ROMANO; MARIN-NETO; RAO-MELACINI *et al.*, 2019), a CCC está associada a piores desfechos quando comparada a outras cardiomiopatias em regiões endêmicas (BENATTI; OLIVEIRA; BACAL, 2017; KEEGAN; YEUNG; BARANCHUK, 2020; MARCUS; HENAO-MARTÍNEZ; NOLAN; LIVINGSTON *et al.*, 2021). Um dos principais fatores associados à morbimortalidade nesses indivíduos é progressão da doença, principalmente devido às manifestações arrítmicas, insuficiência cardíaca, embolia pulmonar e sistêmica e morte súbita (CHADALAWADA; SILLAU; ARCHULETA; MUNDO *et al.*, 2020).

Uma meta-análise publicada em 2021 revelou que foram atribuídas a CCC as taxas anuais de mortalidade cardiovascular e não cardiovascular de 6,3% e 1,3%, respectivamente (CHADALAWADA; RASSI; SAMARA; MONZON *et al.*, 2021). Um dos preditores de progressão da disfunção miocárdica é a alteração de mobilidade segmentar. Schmidt e colaboradores avaliaram a progressão do comprometimento cardíaco e parâmetros ecocardiográficos relacionados ao prognóstico de 1.508 pacientes com CCC submetidos ao tratamento com benzonidazol no estudo BENEFIT. Os autores relataram que o escore de mobilidade segmentar foi um marcador de prognóstico independente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (VE) (SCHMIDT; ROMANO; MARIN-NETO; RAO-MELACINI *et al.*, 2019). Em estudo de modelo experimental de CCC, Oliveira e colaboradores (2016) documentaram que tais alterações da mobilidade segmentar estavam topograficamente associadas a maior extensão de fibrose e, principalmente, maior intensidade de inflamação (OLIVEIRA; ROMANO; CARVALHO; CABEZA *et al.*, 2016).

A morte súbita é a principal causa de morte na CCC, seguida de insuficiência cardíaca refratária e eventos tromboembólicos (KEEGAN; YEUNG; BARANCHUK, 2020; SCHMIDT; ROMANO; MARIN-NETO; RAO-MELACINI *et al.*, 2019). Alguns de seus preditores são: parada cardíaca, taquicardia ventricular sustentada, taquicardia ventricular não sustentada na monitorização Holter ou teste de esforço físico, disfunção ventricular esquerda, síncope/ pré-síncope, bradicardia grave (disfunção do nódulo sinusal ou bloqueio atrioventricular), potenciais tardios (ECG), fibrose miocárdica e sexo masculino (KEEGAN; YEUNG; BARANCHUK, 2020). Em 2006, Rassi e colaboradores (RASSI; RASSI; LITTLE; XAVIER *et al.*, 2006) desenvolveram e validaram um escore para prever o risco de morte em pacientes com CCC levando em consideração a classe funcional New York Heart Association (NYHA functional class), presença de cardiomegalia no raio-x, alterações da mobilidade segmentar, presença de taquicardia ventricular sustentada no holter, baixa voltagem de QRS no ECG e o sexo.

### 1.3 Fisiopatogenia da CCC

Embora intensamente estudada, a completa fisiopatogênese da CCC ainda não é totalmente compreendida (TORRES; CORREIA; NUNES; DUTRA *et al.*, 2022). As quatro principais hipóteses de mecanismos fisiopatogênicos que estão relacionados ao desenvolvimento dessa cardiomiopatia são: dano miocárdico parasita-dependente, lesão miocárdica imunomediada, distúrbios microvasculares e disautonomia cardíaca (MARIN-NETO; CUNHA-NETO; MACIEL; SIMÕES, 2007). Tais mecanismos levam ao desenvolvimento de síndromes como arritmias, tromboembolismo, manifestações anginosas e insuficiência cardíaca (SIMÕES; ROMANO; SCHMIDT; MARTINS *et al.*, 2018).

Na transição da fase aguda para a crônica ocorre uma progressiva reorganização morfológica e funcional do coração (NOVAES; PENITENTE; GONÇALVES; TALVANI *et al.*, 2013). A infecção persistente do *T. cruzi* e consequente resposta inflamatória desbalanceada gera comprometimento progressivo da função contrátil do coração devido à miocardite fibrosante focal ou difusa (RASSI; RASSI; MARIN-NETO, 2009). Acredita-se que uma falha na regulação da resposta inflamatória, mantida pela persistência do parasita e influenciada por fatores do hospedeiro e do parasita, tenha um papel importante na patogênese (BERN, 2015).

#### 1.4 Persistência do parasita

Depois de entrar no hospedeiro mamífero o *T. cruzi* invade células e se replica. Entender como ocorre esse processo e o ciclo de vida do parasita é importante para compreender as diferentes etapas da resposta imunológica e persistência do parasita no organismo. O *T. cruzi* possui um ciclo de vida complexo e que começa quando o vetor triatomíneo ingere tripomastigotas circulantes no sangue de um mamífero infectado. No intestino do vetor esses tripomastigotas transformam-se em epimastigotas e proliferam-se. Os epimastigotas, então, migram para o intestino posterior do vetor e diferenciam-se em tripomastigotas metacíclicos, que são excretados nos dejetos do triatomíneo (BERN, 2015). A infecção vetorial de um hospedeiro mamífero ocorre quando esses tripomastigotas metacíclicos, formas altamente infecciosas e não divisíveis, entram em contato com mucosas ou regiões com leões na pele do hospedeiro. Após a entrada, os parasitas diferenciam-se em amastigotas, vão para o citoplasma celular e proliferam-se por fissão binária (MARTÍN-ESCOLANO; MARÍN; ROSALES; TSAOUSIS *et al.*, 2022). Essa replicação do *T. cruzi* ocorre no citoplasma das células como, por exemplo, macrófagos, fibroblastos, células musculares esqueléticas e cardíacas, células neuronais e epiteliais. Ademais, na fase aguda da doença é comum observar a formação de ninhos desse parasita (GUTIERREZ; GUEDES; GAZZINELLI; SILVA, 2009).

Após esse processo, os amastigotas diferenciam-se em tripomastigotas não replicativos. Esses tripomastigotas induzem a ruptura da membrana da célula hospedeira e, quando liberados, podem invadir células adjacentes ou entrar através da circulação sanguínea e se disseminar. O ciclo se repete, quando, na corrente sanguínea eles são captados por triatomíneos (MARTÍN-ESCOLANO; MARÍN; ROSALES; TSAOUSIS *et al.*, 2022).

Na fase aguda a replicação intracelular, diferenciação e evasão celular do parasita causam um processo destrutivo tissular, com desequilíbrio no estado oxidativo do miocárdio e aumento da oxidação lipídica e proteica. Esses fatores levam à deterioração progressiva da estrutura e função dos cardiomiócitos e, eventualmente, à morte celular (NOVAES; PENITENTE; GONÇALVES; TALVANI *et al.*, 2013). Entretanto, na fase crônica da doença, desde os primeiros estudos de Carlos Chagas, a presença de parasitas era desproporcional ao processo inflamatório ou ao grau de lesão tecidual observados (CHAGAS, 1909; 1916).

Por outro lado, alguns trabalhos têm demonstrado que a persistência do parasita, enganando o sistema imune e permanecendo no organismo (LEWIS; FRANCISCO; TAYLOR;



BURRELL-SAWARD *et al.*, 2014; NAGAJYOTHI; MACHADO; BURLEIGH; JELICKS *et al.*, 2012; SILBERSTEIN; SERNA; FRAGOSO; NAGARKATTI *et al.*, 2018), parece ser determinante para progressão da cardiopatia (NUNES; BUSS; SILVA; MARTINS *et al.*, 2021). A contribuição da presença do parasita em causar lesão miocárdica na fase crônica da cardiomiopatia chagásica é também sugerida por estudos em modelos experimentais, mostrando que o tratamento etiológico leva a uma diminuição da carga parasitária e à atenuação do processo inflamatório e gravidade da doença (ANDRADE; STOCKER-GUERRET; PIMENTEL; GRIMAUD, 1991; GARCIA; RAMOS; SENRA; VILAS-BOAS *et al.*, 2005).

Estudos observacionais demonstraram, após tratamento com tripanomicida, redução da carga parasitária e aumento da soroconversão que poderiam impedir a progressão da doença (VILLAR; MARIN-NETO; EBRAHIM; YUSUF, 2002; VILLAR; PEREZ; CORTES; RIARTE *et al.*, 2014; VIOTTI; VIGLIANO; LOCOCO; BERTOCCHI *et al.*, 2006). De acordo com Nunes *et al.* (2021) a carga parasitária, avaliada pela sorologia quantitativa, possui um papel importante na progressão e patogênese da CCC, sendo um dos principais preditores associados a progressão dessa cardiomiopatia (NUNES; BUSS; SILVA; MARTINS *et al.*, 2021).

Entretanto, alguns trabalhos demonstraram resultados controversos. Pereira e colaboradores (1992) não observaram associação entre a parasitemia e a progressão da cardiomiopatia. Além disso, após a instituição da CCC, o tratamento com tripanomicida não impede a progressão do dano miocárdico (MORILLO; MARIN-NETO; AVEZUM; SOSA-ESTANI *et al.*, 2015).

### **1.5 Alterações inflamatórias na CCC**

Um dos aspectos mais relevantes e intrigantes observados na DC é a deterioração progressiva da função cardíaca como consequência do intenso processo inflamatório na fase aguda (GUTIERREZ; GUEDES; GAZZINELLI; SILVA, 2009), mas que continua incessante e de baixa intensidade na fase crônica mesmo na presença de poucos parasitas (MARIN-NETO; CUNHA-NETO; MACIEL; SIMOES, 2007). Imediatamente após o início da infecção aguda o parasita desencadeia a imunidade inata em macrófagos, células dendríticas e outros tipos celulares através de receptores *Toll-like* (TLRs) (CUNHA-NETO; CHEVILLARD, 2014). Após esse reconhecimento de padrões relacionados a patógenos (PAMPs), os TLRs enviam o

sinal via domínios Toll/IL-1R citoplasmáticos para o recrutamento de moléculas adaptadoras citosólicas, incluindo a proteína de resposta primária de diferenciação mieloide 88 (MyD88) (TANOWITZ; WEN; MACHADO; DESRUISSEAUX *et al.*, 2016). Em seguida, os TLRs induzem o fator nuclear- $\kappa$ B (NF $\kappa$ B), o que leva à produção de citocinas inflamatórias e permite a transição da resposta imune inata à adaptativa (TANOWITZ; WEN; MACHADO; DESRUISSEAUX *et al.*, 2016).

Estudos prévios ressaltam que essa ativação precoce do sistema imune inato está intrinsicamente envolvida na resistência do hospedeiro à infecção (BAFICA; SANTIAGO; GOLDSZMID; ROPERT *et al.*, 2006; GOLGHER; GAZZINELLI, 2004). Bafica e colaboradores (2006) observaram em seu estudo a existência de uma cooperação do TLR9 e TLR2 na indução de resistência ótima do hospedeiro ao parasita, além de enfatizarem a importância dos TLRs no reconhecimento precoce do *T. cruzi*, ativação da resposta imune inata e desenvolvimento da adaptativa (BAFICA; SANTIAGO; GOLDSZMID; ROPERT *et al.*, 2006).

As respostas imunes inata e adaptativa desencadeadas na fase aguda levam à produção exacerbada de citocinas inflamatórias como, por exemplo, IL-12, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , além de quimiocinas como CCL3 (MIP-1 $\alpha$ ), CXCL10 (IP-10) e CCL5 (RANTES) (BILATE; CUNHA-NETO, 2008). O TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  irão, então, produzir óxido nítrico, o principal responsável pelo controle da replicação do parasita na fase aguda. Importante observar que ocorre uma ativação excessiva da imunidade inata e isso pode contribuir com efeitos deletérios para o hospedeiro, favorecendo um ambiente propício para o desenvolvimento da miocardite (GOLGHER; GAZZINELLI, 2004).

Essa inflamação rápida após a infecção é extremamente importante para as repostas celulares e humorais do sistema imune que irão controlar, mas não eliminar completamente o parasitismo (BILATE; CUNHA-NETO, 2008). A inflamação causada pelo parasita possui um papel significativo na progressão do dano miocárdico e evolução da CCC (HIGUCHI, 1995; HIGUCHI; MORAIS; BARRETO; LOPES *et al.*, 1987). Essa miocardite já foi descrita previamente em estudos clínicos de biópsia endomiocárdica obtidas de pacientes infectados com o *T. cruzi* (HIGUCHI, 1995) e uma característica comum é a agressão miocárdica persistente de natureza inflamatória e fibrótica (BARRETTO; MADY; ARTEAGA-FERNANDEZ; STOLF *et al.*, 1986). Geralmente, observa-se um infiltrado inflamatório crônico difuso com espessamento focal, podendo estar acompanhado de destruição tecidual;

além de fibrose intersticial e hipertrofia compensatória, dilatação cardíaca e desempenho ventricular ruim (BARRETTO; MADY; ARTEAGA-FERNANDEZ; STOLF *et al.*, 1986).

Em estágios avançados da cardiomiopatia, estudos independentes sugerem que a miocardite difusa com miocitólise e fibrose reparativa exiba características de uma reação de hipersensibilidade tardia, com infiltrados inflamatórios focais compostos por células mononucleares (ANDRADE, 1983; HIGUCHI; GUTIERREZ; AIELLO; PALOMINO *et al.*, 1993; MUNIZ; AZEVEDO, 1947; TORRES, 1941). Adicionalmente, demonstra-se a deposição de imunoglobulinas e complemento no tecido miocárdico de pacientes com CCC, constituindo um conjunto de evidências de primeira linha e indicando o envolvimento de fatores imunológicos na patogênese da miocardite na CCC (CUNHA-NETO; BILATE; HYLAND; FONSECA *et al.*, 2006).

## **1.6 Alterações de perfusão na CCC**

Alterações na perfusão miocárdica devido a disfunção microvascular coronariana (DMC) são frequentes na CCC (TANAKA; OLIVEIRA; MARIN-NETO; ROMANO *et al.*, 2019). Pré-arteríolas epicárdicas, arteríolas intramiocárdicas e capilares compõem a microcirculação coronária (REHAN; YONG; NG; WEAVER *et al.*, 2023) e são responsáveis pela regulação do fluxo sanguíneo coronariano em resposta às necessidades cardíacas de oxigênio (BUONO; MONTONE; CAMILLI; CARBONE *et al.*, 2021; VANCHERI; LONGO; VANCHERI; HENEIN, 2020). A DMC ocorre quando há alteração funcional e/ou remodelamento estrutural dessa microcirculação, prejudicando a autorregulação de fluxo sanguíneo e resultando em isquemia regional (CREA; MONTONE; RINALDI, 2022).

As principais alterações funcionais observadas são vasodilatação prejudicada e/ou espasmo microvascular (CREA; MONTONE; RINALDI, 2022). A vasodilatação prejudicada é causada por mecanismos dependentes e/ou independentes do endotélio (BUONO; MONTONE; CAMILLI; CARBONE *et al.*, 2021). No que se refere às anormalidades estruturais, as mais observadas são hipertrofia da camada íntima das artérias coronárias de resistência, estreitamento luminal das arteríolas e capilares, redução da densidade microvascular, rarefação capilar e fibrose perivascular (CREA; MONTONE; RINALDI, 2022).

Essa disfunção endotelial é resultado, principalmente, do desequilíbrio de produção de substâncias como endotelina-1 (ET-1), superóxido, peróxido de hidrogênio e tromboxano

(TXA2) (REHAN; YONG; NG; WEAVER *et al.*, 2023). Na cardiomiopatia chagásica, a ET-1 e o TXA2 estão elevados em níveis plasmáticos e estão envolvidos no mecanismo fisiopatogênico de distúrbios da microcirculação causando vasoconstrição e agregação plaquetária, além de serem pró-inflamatórios (PRADO; JELICKS; WEISS; FACTOR *et al.*, 2011).

O diagnóstico de disfunção microvascular é baseado na avaliação funcional da microcirculação coronariana através de exames invasivos e não invasivos (VANCHERI; LONGO; VANCHERI; HENEIN, 2020). Dentre os exames não invasivos a tomografia por emissão de pósitrons (PET) é padrão ouro para quantificação da perfusão miocárdica, porém seu uso é restrito devido à disponibilidade limitada e alto custo (BUONO; MONTONE; CAMILLI; CARBONE *et al.*, 2021; VANCHERI; LONGO; VANCHERI; HENEIN, 2020). Ademais, a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) também é bem estabelecida para o diagnóstico de isquemia miocárdica (DEWEY; SIEBES; KACHELRIEß; KOFOED *et al.*, 2020).

Estudos prévios descreveram alterações microvasculares e perfusionais na cardiomiopatia chagásica em pesquisas clínicas (HISS; LASCALA; MACIEL; MARIN-NETO *et al.*, 2009; MARIN-NETO; MARZULLO; MARCASSA; JÚNIOR *et al.*, 1992) e experimentais (OLIVEIRA; THACKERAY; MARIN NETO; ROMANO *et al.*, 2018; ROSSI; CAROBREZ, 1985; ROSSI; GONÇALVES; RIBEIRO-DOS-SANTOS, 1984; TANOWITZ; KAUL; CHEN; MORRIS *et al.*, 1996). Marin-Neto e colaboradores (1992) identificaram alterações na perfusão miocárdica regional em pacientes cuja queixa principal era dor torácica, mas não apresentavam obstrução da artéria coronária à cineangiocoronariografia (MARIN-NETO; MARZULLO; MARCASSA; JÚNIOR *et al.*, 1992). Essa dor torácica com característica anginosa atípica, não associada ao exercício físico e não aliviada por nitratos, é queixa principal relatada por aproximadamente 20% a 40% dos indivíduos com CCC, mesmo na ausência de doença coronária obstrutiva (PAVÃO; MOREIRA; PINTYA; HADDAD *et al.*, 2021; TORRES; ACQUATELLA; CONDADO; DINSMORE *et al.*, 1995). Por outro lado, 55% dos indivíduos sem dor torácica precordial apresentam alterações na circulação coronariana, sobretudo na região apical do VE (BESTETTI; RESTINI, 2014).

A região apical do coração, assim como a parede póstero-lateral basal, parecem ser os segmentos mais acometidos por alterações perfusionais, o que explica o aparecimento de aneurismas em tais regiões, muitas vezes observados nos pacientes com CCC (HIGUCHI;

FUKASAWA; BRITO; PARZIANELLO *et al.*, 1999; MARIN-NETO; SIMÕES; AYRES-NETO; ATTAB-SANTOS *et al.*, 1995). O aneurisma apical no VE, com aspecto de “dedo em luva”, é considerado um dos distúrbios segmentares mais marcantes, sendo uma característica típica da doença (SIMÕES; TANAKA; MARIN-NETO, 2020). A ventriculografia radioisotópica corregistrada com imagens de perfusão miocárdica gated-SPECT em pacientes com CCC e aneurisma apical no VE, demonstra uma relação topográfica entre o comprometimento da mobilidade regional da parede cardíaca e defeitos reversíveis ou fixos de perfusão miocárdica (SIMÕES; OLIVEIRA; HISS; FIGUEIREDO *et al.*, 2007).

Outros estudos também ressaltaram que esses defeitos de perfusão estão relacionados a ocorrência de miocitólise e fibrose reparativa, e precedem o aparecimento de anormalidades sistólicas regionais (HISS; LASCALA; MACIEL; MARIN-NETO *et al.*, 2009; NUNES; BADANO; MARIN-NETO; EDVARDESEN *et al.*, 2018). A progressão da disfunção segmentar e global do VE correlaciona-se com o agravamento da extensão e severidade dos defeitos de perfusão em repouso, indicando o aumento das áreas de fibrose miocárdica (HISS; LASCALA; MACIEL; MARIN-NETO *et al.*, 2009). Além dessas áreas de hipoperfusão em repouso, também é possível observar áreas ainda maiores de fluxo sanguíneo regional prejudicado durante o exame de cintilografia de perfusão miocárdica sob estresse e ambas também parecem estar relacionadas a áreas de denervação cardíaca (BARIZON; SIMÕES; SCHMIDT; GADIOLI *et al.*, 2020).

Barizon e colaboradores (2020) explicitam que esses defeitos perfusionais na CCC não são decorrentes de doença arterial coronariana, mas surgem devido a miocardite difusa que começa na fase aguda da doença e desencadeia o aparecimento de miocitólise, infiltrações inflamatórias perimicrovasculares e colapso de pequenos ramos arteriolares que persistem na fase crônica da doença (BARIZON; SIMÕES; SCHMIDT; GADIOLI *et al.*, 2020). A disfunção microvascular pode representar, portanto, uma indicação precoce da progressão da doença, pois pode começar antes mesmo que a CCC seja clinicamente aparente (PAVÃO; MOREIRA; PINTYA; HADDAD *et al.*, 2021; RABELO; ROCHA; BARROS; SILVA *et al.*, 2014).

Pesquisas experimentais em modelos animais também têm obtido sucesso na reprodução de doenças cardíacas e seus resultados têm permitido a investigação de mecanismos fisiopatogênicos (OLIVEIRA; CABEZA; CARVALHO; LATARO *et al.*, 2013). Estudos histopatológicos em modelo murino de CCC demonstraram intensas anormalidades estruturais da microcirculação (FACTOR; CHO; WITTNER; TANOWITZ, 1985) e alterações

morfológicas vinculadas à isquemia em células miocárdicas (ROSSI, 1990). O modelo do hamster sírio, por exemplo, tem mostrado bons resultados, com várias características semelhantes à doença humana (OLIVEIRA; ROMANO; CARVALHO; CABEZA *et al.*, 2016; RAMÍREZ; LAGES-SILVA; JÚNIOR; CHAPADEIRO, 1994). Uma particularidade deste modelo, que o torna especialmente útil para um estudo de correlação de achados morfológicos e funcionais, é o fato de existir na fase crônica uma variedade considerável de comprometimento da função cardíaca e de dano histológico, encontrando-se desde animais com função sistólica normal ou com mínimo comprometimento, até animais com grave disfunção sistólica e importante dilatação ventricular esquerda (OLIVEIRA; ROMANO; CARVALHO; CABEZA *et al.*, 2016).

Tanaka e colaboradores (2019) observaram que os DPM são frequentes e precedem o desenvolvimento de disfunção sistólica do VE em modelo experimental de CCC em hamsters sírios (TANAKA; OLIVEIRA; MARIN-NETO; ROMANO *et al.*, 2019). Estes DPM se correlacionaram com a disfunção sistólica regional e global do VE. Adicionalmente, apesar de serem observados em repouso, esses defeitos perfusionais não correspondiam a regiões de fibrose transmural ou alterações estruturais da microcirculação. Os DPM correlacionaram-se com extensa inflamação sugerindo a presença de miocárdio viável hipoperfundido e metabolicamente alterado (OLIVEIRA; THACKERAY; MARIN-NETO; ROMANO *et al.*, 2018). Além disso, em um estudo prospectivo desse modelo, foi demonstrado que os defeitos de perfusão precederam a disfunção sistólica e estavam topograficamente associados à inflamação miocárdica (OLIVEIRA, 2018).

### **1.7 Redução da capacidade funcional em pacientes com CCC**

A capacidade funcional é a aptidão que um indivíduo possui para realizar trabalho aeróbico (ARENA; MYERS; WILLIAMS; GULATI *et al.*, 2007) e seu comprometimento pode ser identificado desde os estágios iniciais do envolvimento cardíaco na DC (COSTA; LIMA; COSTA; CHAVES *et al.*, 2018). Fadiga progressiva, dispneia e intolerância ao exercício são achados clínicos comuns nesses indivíduos e a FEVE, idade, sexo masculino e classe funcional NYHA são importantes determinantes da capacidade funcional em pacientes com DC (COSTA; LIMA; COSTA; CHAVES *et al.*, 2018; SILVA; COSTA; FIGUEIREDO; LIMA *et al.*, 2021).

Os termos “capacidade funcional”, “capacidade de exercício” e “tolerância ao exercício” são geralmente usados como sinônimos e indicam que um teste de exercício máximo foi realizado e o esforço máximo foi executado, podendo também expressar a capacidade que um indivíduo possui para realizar exercício submáximo (ARENA; MYERS; WILLIAMS; GULATI *et al.*, 2007; BALADY; ARENA; SIETSEMA; MYERS *et al.*, 2010).

A avaliação da capacidade funcional pode ser realizada em esteira ou em cicloergômetro estacionário e é determinada durante o trabalho aeróbico pelo consumo máximo de oxigênio ( $VO_{2máx}$ ), definido pela equação de Fick como o produto do débito cardíaco e da diferença arteriovenosa de oxigênio na exaustão física, ou estimada a partir da maior taxa de trabalho alcançada na esteira ou no cicloergômetro (FLEG; PIÑA; BALADY; CHAITMAN *et al.*, 2000). A capacidade de exercício é tipicamente maior na esteira por envolver uma maior massa muscular (ARENA; MYERS; WILLIAMS; GULATI *et al.*, 2007). Na maioria dos indivíduos os valores de  $VO_{2máx}$  ou  $VO_{2pico}$ , pico de pulso de  $O_2$  e limiar de anaerobiose (LA) são mais altos, aproximadamente 10%, na esteira do que no cicloergômetro (WASSERMAN; HANSEN; SUE; STRINGER *et al.*, 2011).

O Teste de esforço cardiopulmonar (TECP) é o padrão ouro para avaliação funcional cardiorrespiratória e baseia-se na aplicação de um exercício de intensidade gradativamente crescente até a exaustão ou até o aparecimento de sinais e sintomas limitantes (HERDY; RITT; STEIN; ARAÚJO *et al.*, 2016). O objetivo do TECP é avaliar as respostas metabólicas, cardiovasculares e pulmonares ao exercício (ARENA; SIETSEMA, 2011) e prover medidas respiração a respiração da captação de oxigênio ( $VO_2$ ), produção de dióxido de carbono ( $VCO_2$ ) e ventilação ( $V_E$ ) (MALHOTRA; BAKKEN; D'ELIA; LEWIS, 2016; TRIANTAFYLLIDI; BIRMPA; BENAS; TRIVILOU *et al.*, 2022). Adicionalmente às informações sobre análise dos gases expirados, o teste também fornece a avaliação das variáveis eletrocardiográficas, de pressão arterial e de saturação de oxigênio (PAOLILLO; AGOSTONI, 2017).

Outra forma de avaliar a capacidade aeróbica, mas de forma submáxima, é através do LA, que ocorre quando a  $V_E$  e o  $VCO_2$  aumentam exponencialmente em relação ao aumento do  $VO_2$ . Ou seja, ocorre quando em uma determinada taxa de trabalho o fornecimento de  $O_2$  para o músculo não atende às necessidades de oxigênio e o organismo usa vias anaeróbicas para a produção de adenosina trifosfato (ARENA; MYERS; WILLIAMS; GULATI *et al.*, 2007).

Além de avaliar a capacidade de exercício, os testes de esforço também são fundamentais na avaliação de pacientes com DC por detectarem alterações como

infradesnívelamento do segmento ST, arritmias induzidas pelo esforço, incompetência cronotrópica e resposta anormal da pressão arterial tanto em indivíduos com a forma indeterminada quanto em indivíduos com CCC (PEDROSA; SALLES; MAGNANINI; BEZERRA *et al.*, 2011; PEREIRA; BRITO; AMBROSE; PEREIRA *et al.*, 1984; ROCHA; LOMBARDI; ROCHA; BARROS *et al.*, 2006; ROCHA; RIBEIRO; TEIXEIRA, 2003).

A capacidade funcional também é conhecida por ser um bom preditor de sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica (MADY; CARDOSO; BARRETTO; LUZ *et al.*, 1994). Esses indivíduos com IC devido à CCC apresentam pior prognóstico em relação a outras cardiomiopatias e o  $VO_{2\text{pico}}$  e a curva de ventilação minuto/produção de dióxido de carbono ( $VE/VCO_{2\text{slope}}$ ) são as duas variáveis mais frequentemente avaliadas no TECP desses pacientes (COSTA; LIMA; SOUSA; SOUZA *et al.*, 2014). A variável  $VE/VCO_{2\text{slope}}$  também já foi considerada um preditor independente de sobrevida em pacientes com DC (RITT; CARVALHO; FEITOSA; PINHO-FILHO *et al.*, 2013). Ademais, a eficiência ventilatória avaliada pelo  $VE/VCO_{2\text{slope}}$  também pode se relacionar com a idade, classe funcional NYHA, nível de atividade física e cardiomiopatia dilatada com disfunção sistólica em pacientes com CCC (OLIVEIRA; ANDRADE; FIGUEIREDO; ÁVILA *et al.*, 2021).

### **1.8 Efeitos do treinamento físico aeróbico na CCC: estudos clínicos e experimentais**

A CCC é uma doença potencialmente letal, debilitante e que leva a importante redução da capacidade funcional, inclusive em pacientes na fase indeterminada da doença (COSTA; LIMA; COSTA; CHAVES *et al.*, 2018; OLIVEIRA; PEDROSA; GIANNELLA-NETO, 2000). Atualmente o tratamento da CCC é baseado no controle dos sintomas e redução da progressão da doença (DIAS; RAMOS JR.; GONTIJO; LUQUETTI *et al.*, 2016). Por outro lado, alguns trabalhos têm demonstrado benefícios da reabilitação cardiovascular sobre o bem-estar, capacidade funcional, balanço autonômico, força da musculatura respiratória e qualidade de vida em pacientes com CCC (FIALHO; TURA; SOUSA; OLIVEIRA *et al.*, 2012; LIMA; ROCHA; NUNES; SOUSA *et al.*, 2010; MEDIANO; MENDES; PINTO; SILVA *et al.*, 2017; NASCIMENTO; LIMA; NUNES; ALENCAR *et al.*, 2014).



Além disso, estudos recentes demonstraram melhora da perfusão miocárdica em pacientes com isquemia microvascular primária (CARVALHO; SANTI; CRESCÊNCIO; OLIVEIRA *et al.*, 2015) e em pacientes com cardiomiopatia dilatada (SIMÕES, 2018). Sabe-se também que o treinamento físico aeróbico (TFA) é capaz de modular o perfil inflamatório reduzindo citocinas pró-inflamatórias e marcadores inflamatórios periféricos em pacientes com insuficiência cardíaca (ADAMOPOULOS; PARISSIS; KROUPIS; GEORGIADIS *et al.*, 2001; BATISTA; LOPES; SEELAENDER; LOPES, 2009; CONRAADS; BECKERS; BOSMANS; DE CLERCK *et al.*, 2002).

Dessa forma, essa dissertação avaliou a hipótese de que o treinamento físico promove benefícios em dois dos principais eixos fisiopatogênicos (inflamação e perfusão miocárdicas) envolvidos na progressão da doença. Além disso, a melhora ou interrupção da piora da perfusão e inflamação miocárdicas pode refletir em benefícios na função e morfologia miocárdica, assim como na capacidade funcional.

## 2 ARTIGO

Os resultados do estudo serão apresentados no formato de artigo a ser submetido a revista: JACC: Basic to Translational Science.

Title: Effects of exercise training on cardiac parameters and cardiorespiratory fitness in chronic Chagas cardiomyopathy.

Thayrine R. Damasceno, MSc<sup>a</sup>, Denise M. Tanaka, PhD<sup>b</sup>, Enrico F. Magnani, BSc<sup>a</sup>, Rafael D. B. Oliveira, BSc<sup>a</sup>, Ildernandes Vieira-Alves, MSc<sup>a</sup>, Virginia S. Lemos, PhD<sup>a</sup>, Jorge M. Cabeza, PhD<sup>c</sup>, Camila G. Fabricio, PhD<sup>b</sup>, Alessandra A. Resende, PhD<sup>b</sup>, Dawit A. P. Gonçalves, PhD<sup>a</sup>, Marcus V. Simões, PhD<sup>b</sup>, Luciano F. L. Oliveira, PhD<sup>a,d</sup>

<sup>a</sup>Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

<sup>b</sup>Medical School of Ribeirão Preto – University of São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brazil

<sup>c</sup>Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brazil

<sup>d</sup>Federal University of Triangulo Mineiro, Uberaba, MG, Brazil

*Corresponding author:*

Luciano Fonseca Lemos de Oliveira, PT, PhD

Physical Therapy Department

Federal University of Triangulo Mineiro

Email: oliveiralfl@hotmail.com

100 Vigarão Carlos Street, Uberaba, Minas Gerais, Brazil

ZIP Code 38925-350

Tel. +553437006917

Source of support: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais – FAPEMIG (grant: Demanda Universal 001/2022 APQ-01253-22); PROEX/CAPES (grant: 23038.002321/2020-79) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP (grant: 2016/25403-9).

Conflicts of interest: All authors declare no conflicts of interest.

All authors have read and approved the manuscript.

## ABSTRACT

**Introduction:** Chronic Chagas cardiomyopathy (CCC) is caused by an inflammatory process induced by *Trypanosoma cruzi*, which leads to myocarditis with reactive and reparative fibrosis. CCC progresses with cardiac wall motion and perfusion abnormalities and other events that affect cardiorespiratory fitness (CRF). **Objectives:** we evaluated the impact of aerobic physical training (APT) on morphological, functional and myocardial perfusion disturbances correlating with inflammation and fibrosis in animals with CCC. In addition, we studied the association of myocardial alterations with CRF. Lastly, we investigated if the findings had clinical application through a retrospective evaluation of patients with CCC. **Methods:** Hamsters with CCC and their respective controls were divided into four groups: CCC sedentary, CCC-APT, sedentary control and APT control. Seven months after infection, the animals underwent echocardiography, myocardial perfusion scintigraphy and cardiopulmonary exercise testing. APT was performed for eight weeks, five times a week, for fifty minutes. Subsequently, the animals were reassessed. Histological analysis was conducted after the above-mentioned procedures. **Results:** At baseline, chagasic animals already presented lower left ventricle ejection fraction (LVEF). Peak oxygen consumption ( $VO_{2peak}$ ) correlated with myocardial perfusion defect (MPD), LVEF, left ventricle diastolic diameter (LVDD) and left ventricle systolic diameter (LVSD) and only MPD remained independently associated with  $VO_{2peak}$  ( $r^2=0.42$ ). Mixed ANOVA showed reduced LVEF, worse perfusion defects over time and more inflammation and collagen-type-1 in CCC sedentary when compared to other groups. Conversely, APT was able to reduce inflammation, attenuating myocardial perfusion defects and fibrosis and improving CRF in CCC animals. **Conclusions:** APT mitigated the progression of MPD, LV remodeling and LV systolic deterioration. Moreover, APT reduced myocardial inflammation and fibrosis, in addition to improving CRF.

Keywords: Chagas Cardiomyopathy, Myocarditis, Cardiorespiratory fitness, Aerobic exercise, Inflammation, Myocardial Perfusion Imaging.

## ABBREVIATIONS LIST

APT - Aerobic Physical Training

BMI - Body mass index

CRF - Cardiorespiratory fitness

CCC - Chronic Chagas cardiomyopathy

CPET - Cardiopulmonary exercise testing

2-D ECHO - Two-dimensional echocardiography

LV- Left ventricle

LVEF – Left ventricle ejection fraction

LVDD – Left ventricle systolic diameter

LVSD – Left ventricle diastolic diameter

MPD - Myocardial perfusion defect

SPECT - Single-photon emission computerized tomography

VO<sub>2</sub> - Oxygen consumption

VO<sub>2peak</sub> – Peak oxygen consumption

VO<sub>2AT</sub> - Oxygen consumption at anaerobic threshold

VCO<sub>2</sub> - Carbon dioxide production

## INTRODUCTION

Chagas disease is a neglected tropical disease that generates an annual global burden of US\$627.46 millions in healthcare costs (1) and affects about 6 to 8 million people worldwide (2). Chagas disease is endemic in Latin America, but global migration has led to an increased incidence in North America, Europe, Asia and Australia (3). The disease is caused by the protozoan *Trypanosoma cruzi* (*T.cruzi*) and presents acute and chronic phases (4). The acute phase lasts 4-8 weeks, is characterized by a high parasitemia and is usually asymptomatic (5). The chronic phase is categorized into 3 forms: indeterminate, cardiac or digestive. Most subjects remain asymptomatic throughout their lives (indeterminate form), but 30% progress to clinical forms 10 to 30 years after the initial acute infection (5).

Chronic Chagas cardiomyopathy (CCC) is the most severe and progressive nonischemic cardiomyopathy in Latin America (6). CCC is caused by a low-intensity and incessant inflammatory process which leads to tissue aggression, reactive and reparative fibrosis (1,6). The four main hypotheses of its pathogenetic mechanisms are related to parasite persistent immune-mediated myocardial injury, microvascular disorders and cardiac dysautonomia (7).

CCC manifests with electrocardiography disturbances, wall motion and perfusion abnormalities, heart failure, and thromboembolic events, which may lead to sudden death (8). One of the main factors associated with morbidity and mortality in these subjects is the disease progression (9) that affects cardiorespiratory fitness (CRF) (10) and quality of life (11). Currently, the treatment for subjects with CCC is based on controlling the symptoms of the disease (1,12). However, some clinical trials have already observed the benefits of exercise training in patients with CCC, with major improvements in cardiorespiratory fitness (13-16).

Exercise training promotes several cardiovascular adaptations (17) and we believe that aerobic exercise may lead to improvements in the main physiopathogenic mechanisms involved in the disease progression: myocardial perfusion defects (MPD) and inflammation. Therefore, this study aimed to evaluate the impact of aerobic physical training (APT) on morphological, functional and myocardial perfusion changes, correlating these variables with myocardial inflammation and fibrosis in an experimental model of CCC by using high-resolution imaging

*in vivo*. Furthermore, as a secondary objective, we evaluated the association of myocardial alterations with CRF reduction.

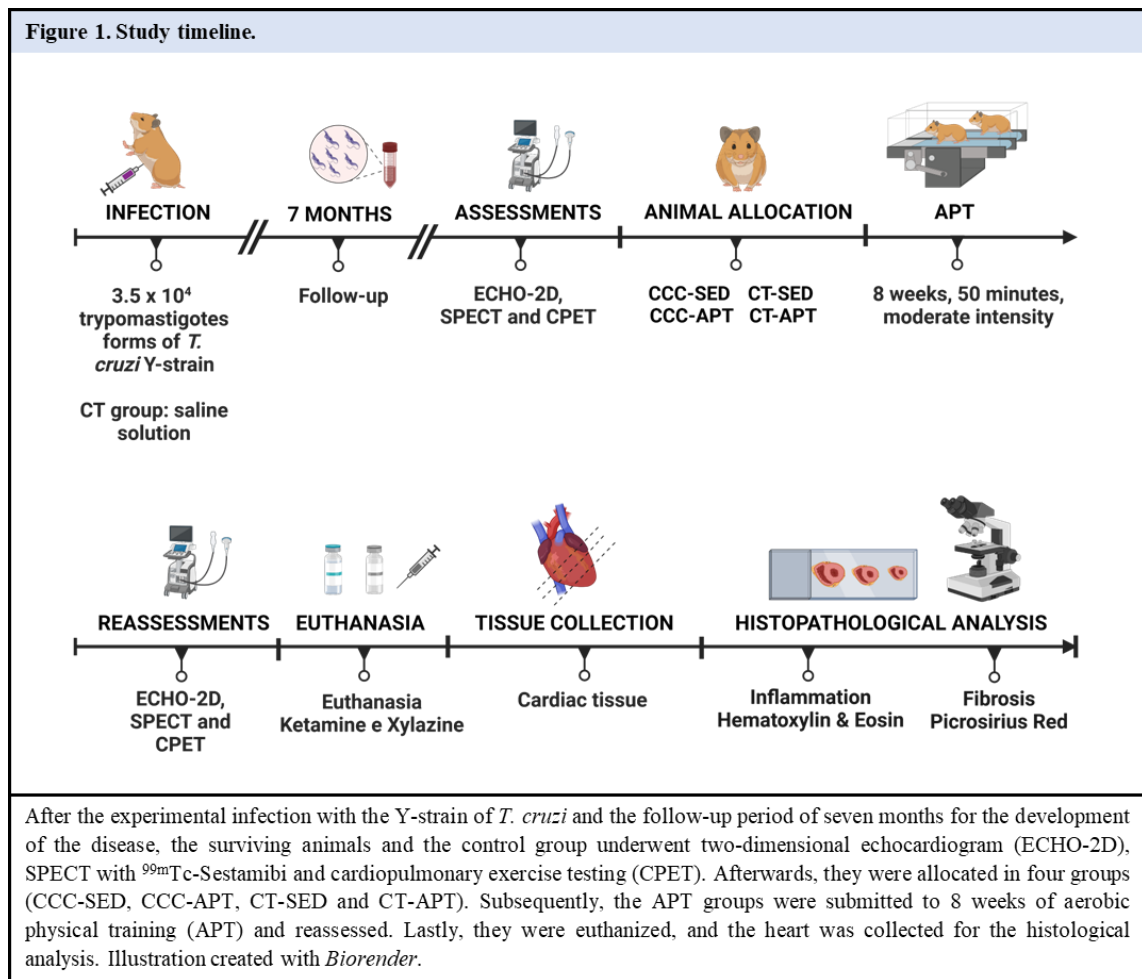
## METHODS

### Study design

Experimental study using female Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*), aged 12 weeks, obtained from Anilab (*Animais de Laboratório Criação e Comercio Ltda*, Paulínia/SP, Brasil), were kept in an acclimatized housing with free access to water and standard food and were submitted to a 12-hour light-dark cycle. The animals were infected intraperitoneally with  $3.5 \times 10^4$  trypomastigote forms of the Y strain of *T. cruzi*, while the control group was inoculated with saline solution (0.4 ml).

Seven months after infection (Figure 1), the animals were submitted to two-dimensional echocardiography (2-D ECHO), single photon emission tomography (SPECT) with  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi and cardiopulmonary exercise testing (CPET). Then, the animals were randomly allocated into 4 experimental groups: two groups of infected animals divided into APT and sedentary: CCC-APT (n=22), CCC-SED (n=22); and two control groups also divided into APT and sedentary: CT-APT (n=8) and CT-SED (n=8). After the intervention period, the animals underwent the same assessments (ECHO-2D, SPECT and CPET) followed by euthanasia and blood samples collection to confirm chronic Chagas infection (18). Cardiac tissue samples were collected for histopathology.

The study was conducted in accordance with the recommendations of the Brazilian System of the National Council for the Control of Animal Experimentation after due approval from the Ethics Committee on Animal Use – CEUA (Nº229/2019) of our institution.



## Two-Dimensional Echocardiography

Doppler echocardiography was performed using a dedicated high-resolution two-dimensional echocardiography (ECHO 2-D) system for small animals Vevo® 2100 (*Visual Sonics Inc*, Toronto, Canada) with a 30 MHz frequency linear transducer. After sedation with Ketamine and Xylazine (80 mg/Kg and 5 mg/Kg, respectively), the animals were shaved and placed in left lateral decubitus. Parasternal images of the long and short axis of the LV were obtained. Two-dimensional images were used to assess left ventricular ejection fraction (LVEF), LV end-diastolic and LV end-systolic volumes in the parasternal long-axis view as previously described (19).

## Myocardial Perfusion Imaging

To assess myocardial perfusion at rest, high-resolution Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) images were acquired with  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi, using a clinical gamma camera (BrightView XCT; Philips Medical Systems Inc., Cheveland, OH) adapted with an image acquisition system with two type "pinhole" collimators of 1.5 mm opening positioned parallel to a rotational support for the animal, as previously described elsewhere (18,20).

Briefly, under short period of isoflurane anesthesia, the animals received 555 MBq of MIBI by the sublingual vein and were allowed to awake. After 90 minutes, the hamsters were re-anesthetized with a combination of ketamine (80mg/kg) and xylazine (5mg/kg) and SPECT images were acquired. Images, collected in upright position, were reconstructed using a three-dimensional ordered subset expectation maximization algorithm (3D-OSEM, 4 subsets and 10 interactions). Radiotracer accumulation in the myocardium was analyzed semi-quantitatively using polar maps generated by software MunichHeart® (Munich, Germany).

### **Cardiopulmonary Exercise Testing**

Previously to cardiopulmonary exercise testing (CPET), the animals were climatized to the treadmill for 5 consecutive days with incremental velocities and fixed inclination ( $5^\circ$ )(21). For the evaluation of the cardiorespiratory fitness of the animals, oxygen consumption ( $\text{VO}_2$ ) and carbon dioxide production ( $\text{VCO}_2$ ) were continuously measured by indirect open flow calorimetry on a treadmill with speed and incremental inclination (Panlab/ Harvard Apparatus).  $\text{VO}_2$  was expressed in units adjusted to the animal's size ( $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-0.75}\cdot\text{min}^{-1}$ ) and peak  $\text{VO}_2$  was defined as the highest  $\text{VO}_2$  value measured during the test before exhaustion. The  $\text{VO}_2$  at anaerobic threshold ( $\text{VO}_{2\text{AT}}$ ) was determined as the oxygen consumption at which a linear relationship between  $\text{VCO}_2$  and  $\text{VO}_2$  was lost during progressive treadmill exercise associated with an abrupt increase in respiratory exchange ratio kinetics.

The stress protocol has been described before (22). Concisely, the protocol consists in increasing speed and inclination of the treadmill at each stage. The first 3 stages lasted 2 minutes with an increase in the grade by 5 degrees in each stage. From stage 4 onwards, the duration became 1 minute, the inclination was maintained at 15 degrees. The speed started at 15 cm/s and increased 5 cm/s each stage until stage 6. From that, the speed increased 1.67 cm/s each stage until the animal's exhaustion. The criterion for interrupting the test included the animals



staying for a time equal to or greater than 5 seconds on the electrical stimulation grid or staying for 10 seconds on the distal end of the treadmill (4,5).

### **Aerobic Physical Training**

After basal evaluation (ECHO 2-D, SPECT and CPET), the animals underwent aerobic physical training (APT) in a running treadmill over an 8 week protocol adapted from previous work (21). APT was performed 5 times a week for 50 minutes at moderate intensity (50% of the peak velocity defined by the CPET and 5 degree of treadmill grade) in the same period of the day. The time, speed and grade were progressively increased in the first two weeks until the prescribed intensity was reached. To ensure similar handling and exposure to APT animals, the sedentary animals were submitted to 2 min of treadmill running 5 days per week, with the same running speed as APT animals. After the training period, the evaluation methods were repeated and then the animals were euthanized to collect tissues for histopathological study.

### **Histopathological analysis**

For histopathological analysis, tissue slices were obtained at three levels of the heart (basal, mid-ventricular and apical) maintaining the orientation for the topographic correlation with *in vivo* images as previously described (23). After progressive dehydration, the tissue was fixed in paraffin and samples from each ventricular level were stained with hematoxylin-eosin and picosirius-red to quantify inflammation and fibrosis, respectively.

Digital microscopy images of endocardium, myocardium and epicardium from each LV segment were taken using BX51 Olympus microscope (Olympus; Tokyo, Japan) equipped with a Q-color 5 camera (Olympus America, Center Valley, Inc.). Polarized light microscopy photographs were also taken to quantify type 1 and type 3 collagen, in which fibers appeared bright red-yellow and green, respectively. Subsequently, they were analyzed using the softwares Aperio ImageScope (version 12.4.6, Leica Biosystems Imaging, Inc. USA) and Image Pro Plus 32 (version 4.5.0.29 - Media Cybernetics, Inc.). Inflammation was quantified by the number of mononucleated cells per field (cells/mm<sup>2</sup>) (24). Picosirius Red staining defined the interstitial fibrosis as the percent of total area with caution to exclude perivascular fibrosis. Skeletal muscle samples (gastrocnemius) were collected and stained with hematoxylin-

eosin to quantify the fiber cross-sectional areas using ImageJ Fiji software (version JAVA 1.8.0\_322).

### **Human studies**

To determine whether the findings in hamsters may be translated to clinical application, we retrospectively investigated 4 patients with CCC, included in previous clinical trial (REBEC, registration number: RBR-9p4kst) where patients with microvascular ischemia were submitted to APT at moderate-severe intensity (60 to 85% of  $VO_{2peak}$ ), 3 times a week for 12 weeks. Stress-rest myocardial perfusion and LVEF were evaluated with Gated SPECT with  $^{99m}Tc$ -Sestamibi. The  $VO_{2peak}$  was determined by cardiopulmonary exercise test in a progressive ramp protocol through breath-by-breath gas analyzer (Ultima CPX-Medical Graphics Corporation, St. Paul, Minnesota, USA).

### **Statistical analysis**

Continuous variables with normal distribution were reported as mean  $\pm$  standard deviation and continuous variables with non-normal distribution were reported as median and interquartile range. Kolmogorov–Smirnov Test was used to verify Gaussian distribution of the variables. Nominal variables were expressed as absolute (n) and relative (%) frequency. The analysis of association was performed using Pearson's or Spearman's correlation analysis, depending on the distributions of the variables.

One-way ANOVA analysis of variance was used for simultaneous comparison of the four experimental groups at baseline and for histopathological analyses of inflammation and fibrosis. Multivariate linear regression analysis (backyard steps) was performed to identify independent predictors associated with  $VO_{2peak}$ . The analysis of variance mixed ANOVA (mixed ANOVA or split-plot factorial ANOVA) for repeated measures was used to verify the interaction (main effect) between the experimental groups (between-subject effect) and the time (within-subject effect) for the effect of APT on ECO-2D, SPECT and CPET variables of myocardial perfusion. In case of significance, Bonferroni post hoc multiple comparisons were conducted.

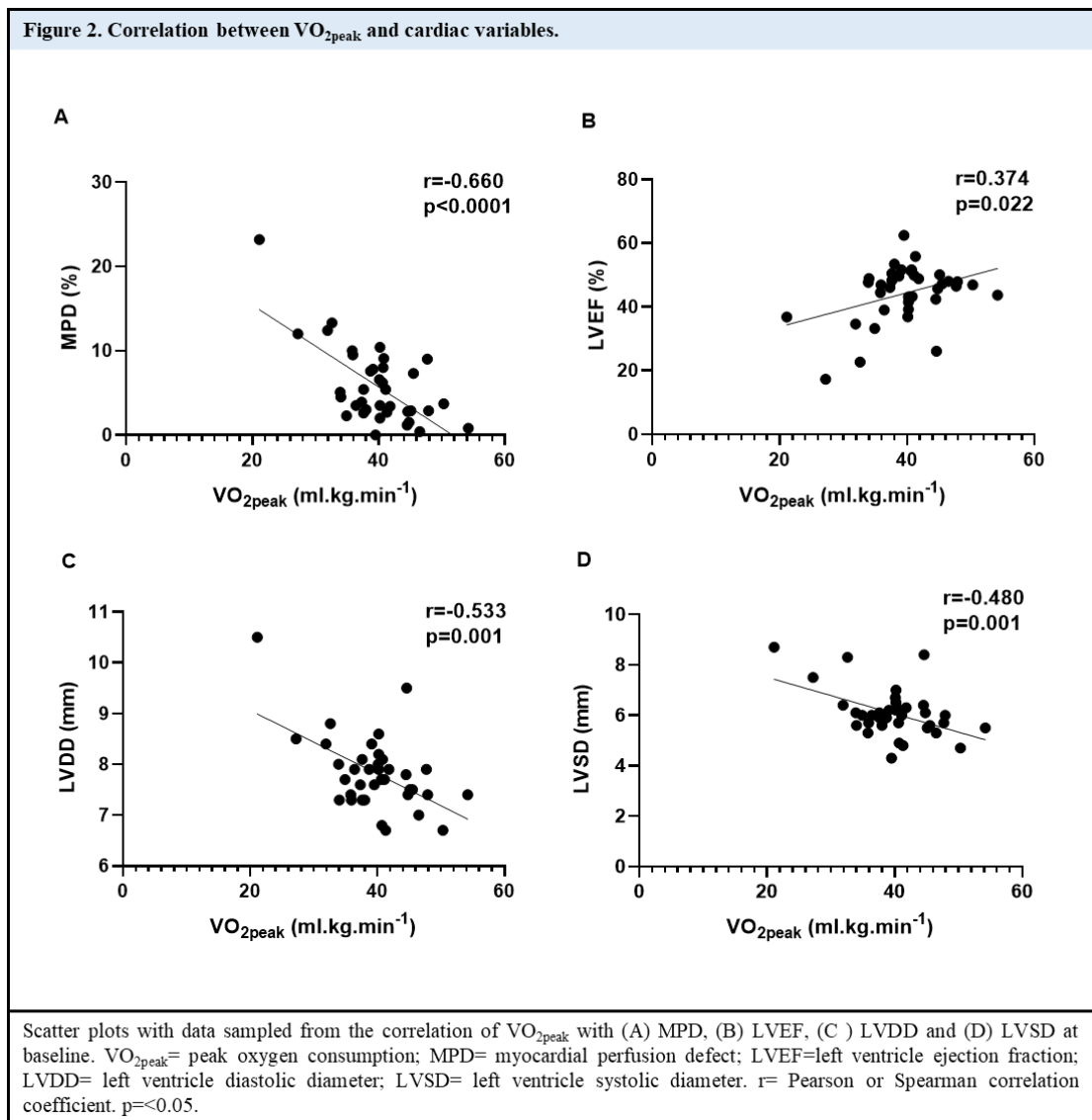
The statistical analysis and the graphs were made using GraphPad Prism software (version 9.0.0; GraphPad Software). The level of significance was set at 5% in all analyses ( $p < 0.05$ ).

## 5. RESULTS

In the acute phase of infection (up to 35 days after infection), a mortality rate of 16% ( $n=7$ ) was observed. 37 infected animals and 16 controls underwent baseline evaluations (7 months after infection). During baseline evaluations, 3 infected animals died due to anesthesia. Another 6 infected animals (CCC-SED,  $n= 4$  and CCC-APT,  $n= 2$ ) and 2 controls died during the intervention period. No animal died while performing APT.

### Myocardial Changes and cardiorespiratory fitness

At baseline assessments (7 months after experimental infection), chagasic animals presented similar  $VO_{2peak}$  ( $p > 0.05$ ), higher MPD [4.5(2.7-8.5) vs 2.6(0.8-3.9),  $p= 0.014$ ] and lower LVEF [46.9(40.3-49.7) vs 51.7(49.4-53.3),  $p < 0.001$ ] compared to control animals, respectively. Fifteen (40%) of the 37 infected animals showed myocardial involvement with reduced LVEF [39.0(33.2-43.1) vs 51.7(49.4-53.3) vs 48.8(47.1-51.4),  $p < 0.0001$ ],  $VO_{2peak}$  ( $35.8 \pm 7.3$  vs  $40.7 \pm 4.3$  vs  $41.4 \pm 5.1$ ,  $p = 0.02$ ), higher MPD ( $7.5 \pm 6.2$  vs  $2.8 \pm 2.2$  vs  $4.7 \pm 2.7$ ,  $p = 0.008$ ), left ventricular diastolic diameter [LVDD; 8.1(7.8-8.6) vs 7.7(7.5-8.0) vs 7.5(7.3-7.9),  $p < 0.001$ ] and left ventricular systolic diameter [LVSD; 7.5(6.4-7.5) vs 6.0(5.5-6.2) vs 5.7(5.4-6.0),  $p < 0.0008$ ] when compared to control and infected animals without cardiac involvement, respectively. Regarding the infected animals, the  $VO_{2peak}$  correlated significantly with MPD, LVEF, LVDD and LVSD as seen in figure 1. In the multiple regression analysis, only MPD remained independently associated with  $VO_{2peak}$  ( $r^2_{adjusted}=0.42$ ,  $p < 0.0001$ ).



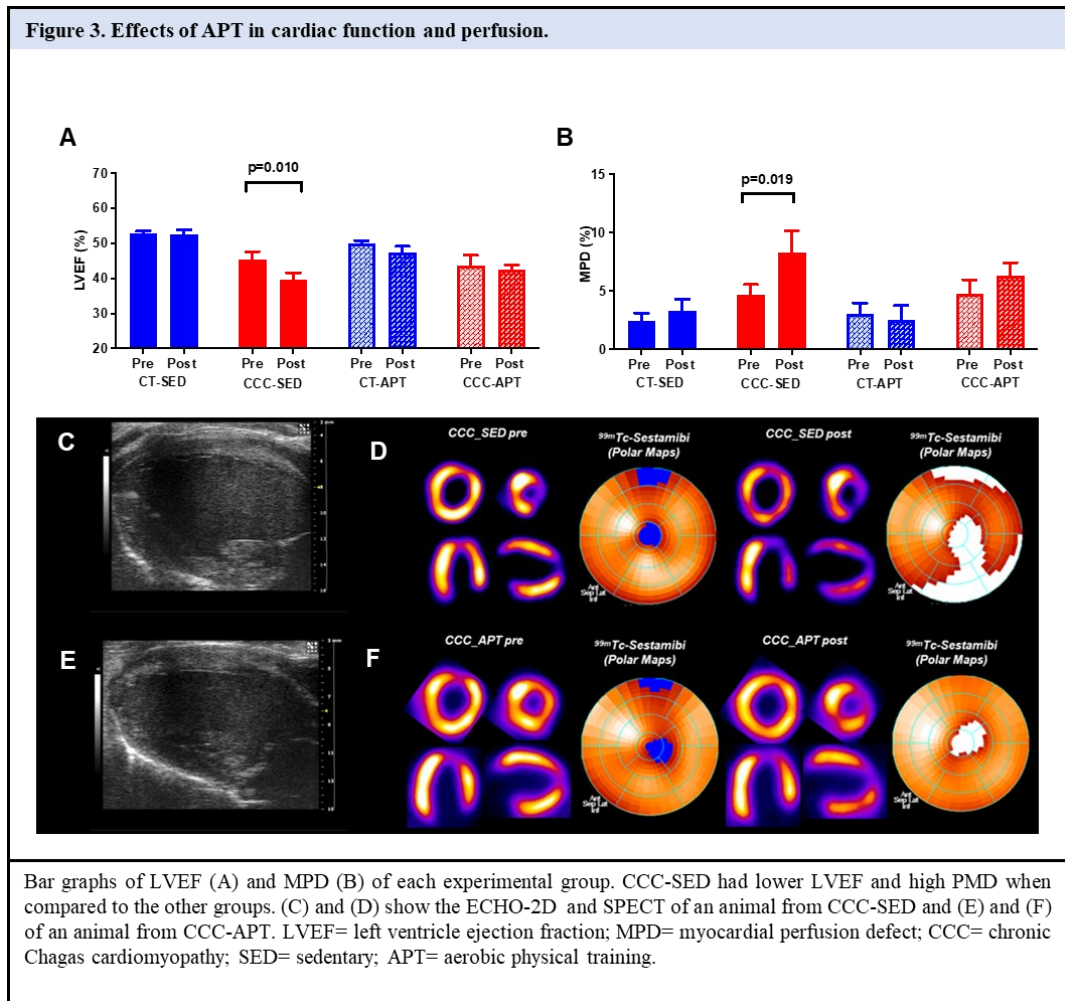
After the group allocation, the results of ECHO-2D showed reduced LVEF in chagasic groups [CCC-SED 46.72 (40.01-51.06)% and CCC-APT 46.87 (42.35-50.10)%;  $p=0.015$ ] when compared to CT-SED [53.06 (51.95-54.00)%,  $pANOVA=0.009$ ]. Nevertheless, the groups presented similar LVDD ( $pANOVA=0.867$ ), LVSD ( $pANOVA=0.340$ ) and LV Mass ( $pANOVA=0.867$ ). Although some animals in chagasic groups had important perfusion defects, there was no difference between groups ( $pANOVA=0.426$ ). CPET variables as time until exhaustion ( $pANOVA=0.377$ ), peak velocity ( $pANOVA=0.649$ ),  $VO_{2peak}$  (ml.kg.min) ( $pANOVA=0.303$ ) and  $VO_{2AT}$  ( $pANOVA=0.622$ ) also did not present significant statistical results (Supplementary Table 1).

## APT ameliorates the LV remodeling and mitigates LV systolic and perfusion deterioration

The results of Echo-2D and myocardial perfusion SPECT at baseline and after reassessments post APT are presented in table 1. Regarding LVEF, a significant interaction between the time and experimental groups was observed. LVEF had an important reduction only in CCC-SED group (Figure 3,A). The time interaction was observed in LVDD, LVSD and LV mass. The CCC-APT was the only group that presented LV diastolic dilation over time. However, this group did not present increase in LV mass or LV systolic diameter. Despite any interaction observed in MPD, the CCC-SED group presented worsening of perfusion defects over time (Figure 3,B).

Table 1. Echocardiography and myocardial perfusion SPECT data from the experimental groups.							
Variables	CT-SED	CCC-SED	CT-APT	CCC-APT	P-values		
					T	G	T x G
<b>LVEF (%)</b>							
Pre	52.93 ± 1.49	45.49 ± 8.84	49.86 ± 2.93	43.74 ± 9.92			
Post	52.47 ± 3.59	39.69 ± 7.80*	47.28 ± 5.67	42.46 ± 4.47	<b>p=0.019</b>	<b>p=0.003</b>	p=0.384
<b>LVDD (mm)</b>							
Pre	7.71 ± 0.51	7.57 ± 0.70	7.73 ± 0.34	7.71 ± 0.43			
Post	7.96 ± 0.56	7.99 ± 1.00	8.22 ± 0.50	8.34 ± 0.60*	<b>p=0.007</b>	p= 0.652	p=0.750
<b>LVSD (mm)</b>							
Pre	5.68 ± 0.43	5.68 ± 0.94	5.99 ± 0.40	6.13 ± 0.54			
Post	6.08 ± 0.53	6.06 ± 1.01	6.47 ± 0.81	6.80 ± 0.74	<b>p=0.001</b>	p=0.085	p=0.820
<b>LV Mass (mg)</b>							
Pre	519.19 ± 89.55	549.85 ± 96.73	532.02 ± 98.15	541.89 ± 84.71			
Post	667.78 ± 125.04*	686.99 ± 152.06*	735.47 ± 170.16*	622.15 ± 129.83	<b>p&lt;0.0001</b>	p=0.695	p=0.294
<b>MPD (%)</b>							
Pre	2.45 ± 1.69	4.48 ± 3.31	3.08 ± 2.56	4.81 ± 3.52			
Post	3.31 ± 2.44	8.17 ± 6.63*	2.56 ± 3.43	6.30 ± 3.38	<b>p=0.045</b>	p=0.066	p=0.139
Data are reported as mean ± standard deviation. Abbreviations: APT= aerobic physical training, CCC= chronic Chagas cardiomyopathy, CT= control, SED= sedentary, LVEF= left ventricle ejection fraction, LVDD= left ventricle diastolic diameter, LVSD= left ventricle systolic diameter, LV mass= left ventricle mass, MPD=myocardial perfusion defect. P values from the two-way analysis of variance are listed as time effect (T), group effect (G), time x groups effect (G x T); *: Post-hoc test identifies significance (P ≤0.05) in differences between PRE and POST.							

In **figure 3** is shown an example of an animal from CCC-SED group that presented LVSD dilation associated to MPD increase over time (Figure 2, C and D) in comparison with an animal from CCC-APT with preserved LV function and morphology that did not present increase in MPD (Figure 2, E and F).



### APT increases cardiorespiratory fitness in CCC

CPET variables are shown in Table 2 and Supplementary Figure 1. Regarding the time until exhaustion, a significant interaction in time, group and time vs group was observed. CT-

SED was the only group that did not present increase after the follow-up period. However, better improvements were observed in groups that underwent exercise training.

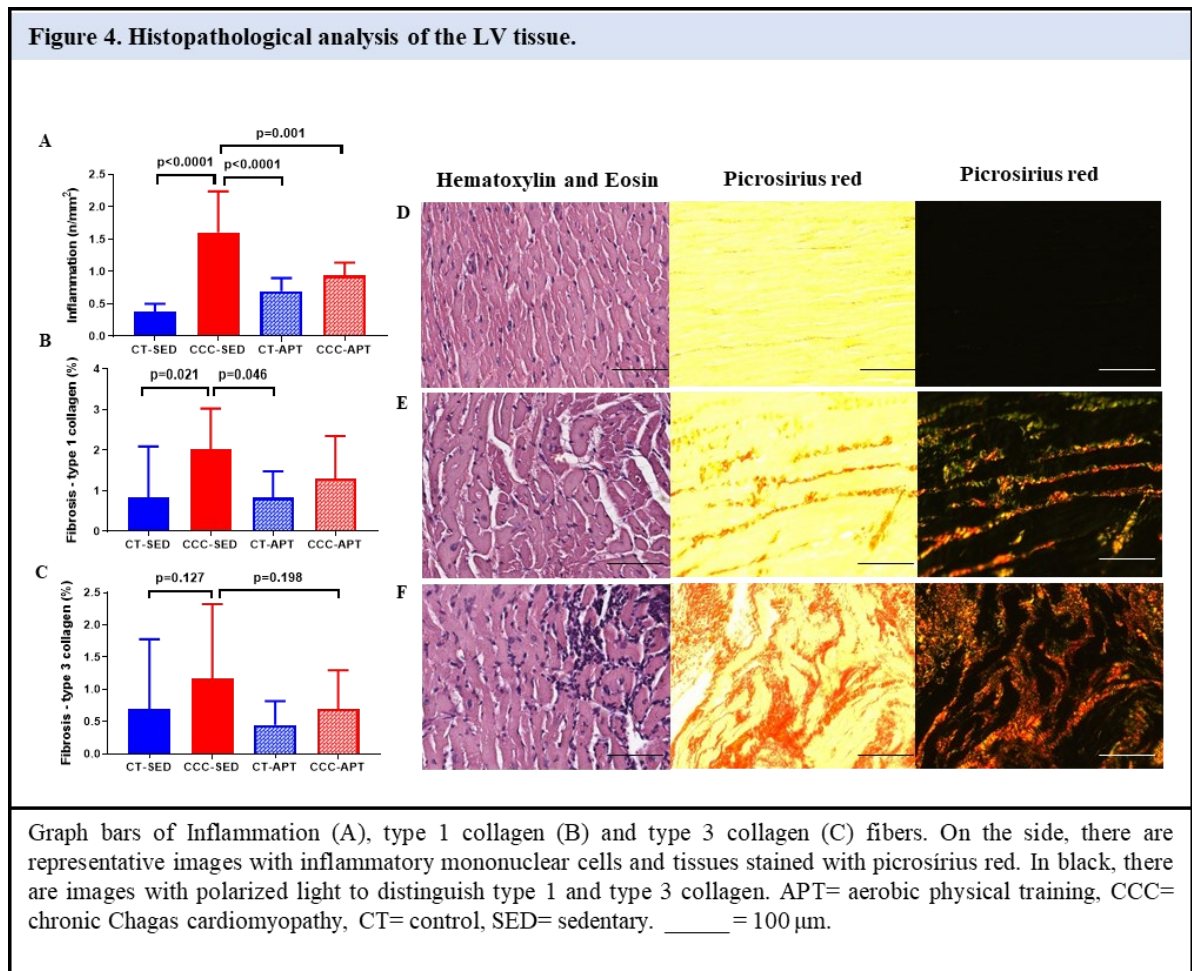
Table 2. CPET data from the experimental groups.							
Variables	CT-SED	CCC-SED	CT-APT	CCC-APT	P-values		
					T	G	T x G
<b>Time until exhaustion (s)</b>							
Pre	464.67±32.47	445.21±72.19	494.00±71.25	481.20±76.57			
Post	557.50±91.24	539.64±94.04*	686.78±109.59*	687.20±141.67*	<b>p&lt;0.0001</b>	<b>p=0.008</b>	<b>p=0.035</b>
<b>Maximum speed (cm/s)</b>							
Pre	37.00±1.55	34.29±5.54	36.56±5.25	36.50±4.22			
Post	40.17±2.79	39.00±3.94*	44.78±3.96*	44.40±4.97*	<b>p&lt;0.0001</b>	<b>p=0.036</b>	p=0.152
<b>VO<sub>2peak</sub> (ml.kg.min)</b>							
Pre	38.50±3.46	42.70±5.45	42.11±4.40	40.32±5.08			
Post	43.04±4.90	43.75±4.42	43.33±3.43	45.60±5.65*	<b>p=0.005</b>	p=0.058	p=0.286
<b>VO<sub>2@AT</sub> (ml.kg.min)</b>							
Pre	31.22±6.79	33.06±5.48	30.12±4.54	30.56±3.25			
Post	30.90±6.25	28.95±5.86	33.44±3.96	34.39±4.06	p=0.586	p=0.794	p=0.063
Data are reported as mean ± standard deviation. Abbreviations: APT= aerobic physical training, CCC= chronic Chagas cardiomyopathy, CT= control, SED= sedentary, VO <sub>2</sub> = oxygen consumption; VO <sub>2AT</sub> = oxygen consumption at anaerobic threshold. P values from the two-way analysis of variance are listed as time effect (T), group effect (G), time x groups effect (G x T); *: Post-hoc test identifies significance (P ≤0.05) in differences between PRE and POST.							

Similar results were observed in the maximum speed, but without time vs group interaction. Regarding VO<sub>2peak</sub>, CCC-APT was the only group with improvements post follow-up period. Although CCC-APT presented an increase in VO<sub>2AT</sub>, while a decrease was observed in CCC-SED, this difference did not reach statistical significance.

### **APT reduces myocardial inflammation and fibrosis and improves skeletal muscle**

The myocardial inflammation was higher in animals from CCC-SED when compared to CT-SED, CT-APT and CCC-APT (1.61±0.63 vs 0.37±0.12 vs 0.7±0.2 vs 0.93±0.2 cells/mm<sup>2</sup>, respectively, p< 0.001). No significant difference in the total fibrosis (p> 0.05) was

observed. However, CCC-SED group presented higher type-1-collagen fibrosis when compared to control groups ( $p < 0.05$ ) that was not observed in CCC-APT group, as shown in Figure 4. Furthermore, CCC-SED presented skeletal muscle atrophy that was normalized by exercise training in CCC-APT group as observed in the (Supplementary table 1) and (Supplementary Figure 2).



## Human studies

Two patients were randomly allocated to the control group while two patients were enrolled in the APT group. One patient (male, 69 years, BMI= 24.1 kg/m<sup>2</sup>) in the control group presented reversible perfusion defects in 12 segments that became fix in 8 after the follow-up.



Moreover, the patient presented reduction of LVEF from 39 to 26% even with an increment in  $VO_{2peak}$  (21.4 to 24.5 ml.kg.min). The second patient (female, 45 years, BMI= 26.2 kg/m<sup>2</sup>) in the control group presented an increase in the number of segments with reversible perfusion defects (3 to 9) associated with LVEF reduction from 49 to 45%.  $VO_{2peak}$  showed slight change over time (14.5 to 15.5 ml.kg.min).

Regarding the patients in the APT group, one patient (female, 67 years, BMI= 33.3 kg/m<sup>2</sup>) presented 4 segments with reversible perfusion defects which reduced to only 1, with similar LVEF (72 to 73%) and  $VO_{2peak}$  (19.3 to 19.8 ml.kg.min) after the exercise training. The second patient (female, 59 years, BMI= 26.9 kg/m<sup>2</sup>) with a rest score of 1 and difference score of 16, showed rest score of 8 and difference score of 8 after APT. However, there were important increments in LVEF (35 to 46%) and in  $VO_{2peak}$  (18.6 to 24.6 ml.kg.min).

## DISCUSSION

The present study investigated the effects of APT in an experimental model of CCC in syrian hamsters by using *in vivo* high resolution images techniques and CPET. The main findings of this study were that APT mitigated the progression of MPD, LV remodeling and LV systolic deterioration, in addition to improving CRF. Furthermore, APT reduced myocardial inflammation and fibrosis and improved the cross-sectional area of skeletal muscle. Our very small preliminary results in patients with CCC showed progressive deterioration in MPD and LVEF with heterogenous impact in cardiorespiratory fitness in sedentary individuals. However, APT seems to improve MPD, LVEF and CRF after exercise training.

In our study, animals presenting significant MPD (> 5% of LV) were detected in both infected groups at baseline, with 5 animals (36%) in the sedentary and 3 (33%) in the exercise group. After follow-up, was observed an increase in the size ( $p < 0.05$ ) and number of animals ( $n=10$ , 67%) with MPD in the CCC-SED group while in the APT group we noticed a smaller increase in the size ( $p > 0.05$ ) and number of animals with perfusion abnormalities ( $n= 5$ , 55%). The progressive MPD deterioration as a pathophysiological mechanism of disease has been observed previously both in experimental (18,25) and clinical (26,27) scenarios of CCC. Moreover, some works have hypothesized that myocardial perfusion abnormalities may

precede LV systolic deterioration (28,29). Therefore, therapeutics addressed to improve myocardial perfusion may stop the progressive cardiac damage. In our study, we did not observe improvements in the rest MPD after treatment. However, the perfusion defects did not present significant increase after the exercise in opposition to infected sedentary group.

To the best of our knowledge, this is the first work using this strategy to treat MPD in CCC. A recent pilot study investigated the effects of aerobic exercise over MPD in patients with primary microvascular angina, a disease with a similar mechanism to myocardial perfusion disturbances (30). The authors observed a significant reduction in myocardial perfusion disturbances associated with improvements in  $VO_{2peak}$  and quality of life. The exercise also promoted benefits in myocardial perfusion in coronary artery disease (31,32) and heart failure (33,34) patients. The mechanisms by which exercise training promotes improvements in myocardial perfusion are probably multifactorial and several have been described such as endothelial function increase (35-37), coronary vascular adaptations (38) and enhancing collateralization (39). Moreover, reduction in inflammation and improvements in autonomic and neurohormonal balance may contribute to it.

Regarding other treatments for myocardial perfusion in CCC, Tanaka and colleagues (25) have used dipyridamole, a coronary vasodilator agent, to improve myocardial perfusion defects in the same model. The authors observed a significant MPD improvement in the treated group compared to control group. However, the treatment did not interrupt the progressive LV dysfunction. According to the authors, although the perfusion abnormalities had improved, the disease progressed because the treatment had no benefits on myocardial inflammation, which remained the same between the two infected groups. Recently, a pilot study using verapamil (calcium channel blocker) plus aspirin (non-steroidal anti-inflammatory) has demonstrated significant improvements in MPD and quality of life in CCC patients (40). Unfortunately, the authors did not assess the systolic function after the intervention. The beneficial effects of verapamil in CCC have also been demonstrated in mice (41,42).

Our results are in accordance with previous research (43,44) in which Syrian hamsters developed the disease resembling human CCC. The dysfunction of the LV, a marker of disease severity, was observed since the first assessment after 7 months from parasitic infection and with LVEF already reduced. Similar findings were described by Ribeiro and colleagues (2022) (45) where LVEF and LV end-systolic diameter were deteriorated at 6 months of disease

evolution and progressed later in this same animal model. However, we observed that the exercise training interrupted LV dysfunction progression in the exercise group. Only 2 clinical trials have investigated the LV function and morphology after the exercise (13,46). None of the above-mentioned studies documented improvements in heart function or morphology after the exercise. However, the studies were small, with different profiles of patients and, therefore, more studies with more patients and longer follow-up periods are necessary to investigate whether exercise training may improve or interrupt cardiac deterioration in CCC.

Furthermore, in the histopathological analysis we noticed that infected sedentary animals showed a higher extent of inflammatory infiltrates with clusters of mononuclear inflammatory cells and areas with extensive fibrosis when compared to other animals. The relation of inflammation and fibrosis triggering perfusion abnormalities was already reported by other researchers. Bilate et al. (43) found a statistically significant correlation between myocarditis and interstitial fibrosis. The authors suggested that the cardiac inflammatory infiltrate was likely responsible for this progressive tissue injury, causing the remodeling process and ending in extensive fibrosis. In addition, Lemos et al. (47) reported that these perfusion disturbances may be localized in regions with viable myocardium and reduced perfusion secondary to inflammation. Therefore, we demonstrated that 8 weeks of APT performed at moderate intensity 5 times a week were able to reduce inflammation and, consequently, fibrosis. The myocardial inflammation is the main histopathological characteristic of CCC and therapeutics addressed to improve it have demonstrated promising benefits on the cardiac function (1,48).

Cardiac fibrosis is considered an independent predictor of adverse outcome in this cardiomyopathy (49). Fibrosis also plays an important role in the impairment of cardiac performance and heart dilation. Mady (1994) showed that the magnitude of the cardiac dysfunction and CCC severity are related to the degree of interstitial collagen. His clinical study described associations between systolic and diastolic myocardial dysfunction and interstitial fibrosis in endomyocardial biopsies stained with picrosirius red and analyzed with polarized light. Besides, the heart dilation was also associated with collagen deposition and abnormal pattern of collagen organization. In our study, we observed a diastolic dilation on CCC-APT group over time. However, we hypothesized that this increase was an exercise physiological adaptation as the LVEF and fibrosis in this group did not present difference compared to

uninfected animals. Moreover, we quantified the deposition of type 1 and type 3 collagen on the LV of cardiac tissues stained with picrosirius red and analyzed with polarized light. Type 1 collagen was higher in CCC-SED group, but we did not notice significant statistical difference between the chagasic groups that underwent exercise. Additionally, the analyzed samples of skeletal muscle (gastrocnemius) from CCC-SED presented muscle atrophy while CCC-APT had normalized it with aerobic training.

Regardless of the well-established benefits of aerobic exercise in cardiac patients (17,50), just few studies have been investigating aerobic training in the treatment of Chagas cardiomyopathy. Lima and colleagues (14) observed improvements in cardiorespiratory fitness (increases in  $VO_{2peak}$ , exercise time and six-minute walk test distance) and no adverse effects of exercise in the treated patients. Articles from PEACH study (13,51-53) addressed the effects of exercise training in patients with Chagas cardiomyopathy. The studies observed major improvements in CRF in patients with LV dysfunction and heart failure. Moreover, the maintenance of the beneficial effects of the exercise was still (18) noticed at 3 and 6 months of follow-up (13). The exercise performed for 6 months also improved cutaneous vascular responsiveness to reactive hyperemia (53). Our study also detected positive effects of APT in CCC, with increased  $VO_{2peak}$  and time until exhaustion in APT groups.

As a limitation, we studied only rest perfusion defects and it may be expected that ischemic perfusion defects would add value in the interpretation. However, it would be necessary to use inotropic positive drugs under anesthetized animals that may interfere in the results. Moreover, our group have shown previously the correlation between MPD and myocardial inflammation in viable myocardium (18,54). We also had a very small sample to analyze the response to APT in humans with CCC and translate it to clinical applications. However, we are conducting a randomized controlled clinical trial (CAAE: 57293422.3.0000.5149) to assess the effects of physical training in the myocardial perfusion, function and morphology in this population.

Finally, this study supports the hypothesis that both myocardial perfusion defects and inflammation contribute to systolic function deterioration in CCC and the exercise is an important strategy to improve it. Exercise training has become a robust recommendation for most of the cardiac diseases. However, current guidelines do not recommend cardiac

rehabilitation for CCC patients (1,55). Our results provide the foundation for further studies aimed at investigating the benefits of exercise intervention in patients with CCC.

## CONCLUSION

CCC is a challenging disease that still needs more studies in order to address its pathogenic mechanisms and treatment. Results from our study suggest that aerobic exercise is effective to reduce myocardial inflammation and fibrosis which, consequently, attenuate MPD. APT also mitigates LV remodeling and systolic deterioration, in addition to improving CRF.

## REFERENCES

1. Marin-Neto JA, Rassi Jr A, Moraes Oliveira G et al. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Diagnóstico e Tratamento de Pacientes com Cardiomiopatia da Doença de Chagas. SciELO Preprints, 2022.
2. Lidani KCF, Andrade FA, Bavia L et al. Chagas Disease: From Discovery to a Worldwide Health Problem. *Frontiers in public health* 2019;7:166.
3. Romero J, Velasco A, Pisani CF et al. Advanced Therapies for Ventricular Arrhythmias in Patients With Chagasic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology* 2021;77:1225-1242.
4. Rassi A, Jr., Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet (London, England)* 2010;375:1388-402.
5. Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. *Lancet (London, England)* 2018;391:82-94.
6. Simões MV, Romano MMD, Schmidt A, Martins KSM, Marin-Neto JA. Chagas Disease Cardiomyopathy. *International Journal of Cardiovascular Sciences* 2018;31:173-189.
7. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation* 2007;115:1109-23.

8. Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H et al. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2018;138:e169-e209.
9. Cutshaw MK, Sciaudone M, Bowman NM. Risk Factors for Progression to Chronic Chagas Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2023.
10. Costa HS, Lima MMO, Costa F et al. Reduced functional capacity in patients with Chagas disease: a systematic review with meta-analysis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2018;51:421-426.
11. Almeida I, Oliveira LFL, Figueiredo PHS et al. The health-related quality of life in patients with Chagas disease: the state of the art. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2022;55:e0657.
12. Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H et al. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2018;138:e169-e209.
13. de Souza Nogueira Sardinha Mendes F, Mediano MFF, de Castro ESFC et al. Effect of Physical Exercise Training in Patients With Chagas Heart Disease (from the PEACH STUDY). *The American journal of cardiology* 2020;125:1413-1420.
14. Lima MM, Rocha MO, Nunes MC et al. A randomized trial of the effects of exercise training in Chagas cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010;12:866-73.
15. Mediano MF, Mendes Fde S, Pinto VL et al. Cardiac rehabilitation program in patients with Chagas heart failure: a single-arm pilot study. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2016;49:319-28.
16. Fialho PH, Tura BR, Sousa AS et al. Effects of an exercise program on the functional capacity of patients with chronic Chagas' heart disease, evaluated by cardiopulmonary testing. *Rev Soc Bras Med Trop* 2012;45:220-4.
17. Bozkurt B, Fonarow GC, Goldberg LR et al. Cardiac Rehabilitation for Patients With Heart Failure: JACC Expert Panel. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1454-1469.
18. Oliveira LFL, Thackeray JT, Marin Neto JA et al. Regional myocardial perfusion disturbance in experimental chronic Chagas cardiomyopathy. *J Nucl Med* 2018.

19. Barros Filho ACL, Moreira HT, Dias BP et al. Feasibility and reference intervals assessed by conventional and speckle-tracking echocardiography in normal hamsters. *Physiol Rep* 2021;9:e14776.
20. Oliveira LF, Mejia J, Carvalho EE et al. Myocardial infarction area quantification using high-resolution SPECT images in rats. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 2013;101:59-67.
21. Teixeira-Coelho F, Fonseca CG, Barbosa NHS et al. Effects of manipulating the duration and intensity of aerobic training sessions on the physical performance of rats. *PloS one* 2017;12:e0183763.
22. Petrosino JM, Heiss VJ, Maurya SK et al. Graded Maximal Exercise Testing to Assess Mouse Cardio-Metabolic Phenotypes. *PloS one* 2016;11:e0148010.
23. de Oliveira LF, Romano MM, de Carvalho EE et al. Histopathological Correlates of Global and Segmental Left Ventricular Systolic Dysfunction in Experimental Chronic Chagas Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2016;5.
24. Hsia CC, Hyde DM, Ochs M, Weibel ER. An official research policy statement of the American Thoracic Society/European Respiratory Society: standards for quantitative assessment of lung structure. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2010;181:394-418.
25. Tanaka DM, de Oliveira LFL, Marin-Neto JA et al. Prolonged dipyridamole administration reduces myocardial perfusion defects in experimental chronic Chagas cardiomyopathy. *J Nucl Cardiol* 2018.
26. Marin-Neto JA, Marzullo P, Marcassa C et al. Myocardial perfusion abnormalities in chronic Chagas' disease as detected by thallium-201 scintigraphy. *The American journal of cardiology* 1992;69:780-4.
27. Simoes MV, Pintya AO, Bromberg-Marin G et al. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000;86:975-81.
28. Oliveira LFL, Thackeray, J. T., Tanaka, D. M., Marin-Neto, J. A., Romano, M. M. D., Lopes, C. D., Barros-Filho, A. C. L., Ribeiro, F. F. F., Mejia J., Malamut, C., Bengel. F. M., Cunha-Neto, E., Higuchi, M. L., Nekolla, S. G., Simões, M. V. Myocardial perfusion disturbance precedes LV systolic dysfunction in experimental model of chronic Chagas cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2018;20.

29. Hiss FC, Lascala TF, Maciel BC, Marin-Neto JA, Simões MV. Changes in myocardial perfusion correlate with deterioration of left ventricular systolic function in chronic Chagas' cardiomyopathy. *JACC Cardiovascular imaging* 2009;2:164-72.
30. de Carvalho EE, Santi GL, Crescêncio JC et al. Pilot study testing the effect of physical training over the myocardial perfusion and quality of life in patients with primary microvascular angina. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology* 2015;22:130-7.
31. Giallauria F, Acampa W, Ricci F et al. Effects of exercise training started within 2 weeks after acute myocardial infarction on myocardial perfusion and left ventricular function: a gated SPECT imaging study. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:1410-9.
32. Gielen S, Hambrecht R. Effects of exercise training on vascular function and myocardial perfusion. *Cardiol Clin* 2001;19:357-68.
33. Belardinelli R, Georgiou D, Ginzton L, Cianci G, Purcaro A. Effects of moderate exercise training on thallium uptake and contractile response to low-dose dobutamine of dysfunctional myocardium in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1998;97:553-61.
34. Simões MV, Carvalho, E. E. V., Crescencio, J. C., Tanaka, D. M., Oliveira, L. F. L., Schwartzmann, P. V., Bertini, C. Q., Schmidt, A., Gallo-Junior, L. G., Marin-Neto, J. A. Physical training reduces microvascular ischemia and improves left ventricular systolic function in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy and microvascular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2018;20.
35. Hambrecht R, Adams V, Erbs S et al. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2003;107:3152-8.
36. Boa BC, Costa RR, Souza MG et al. Aerobic exercise improves microvascular dysfunction in fructose fed hamsters. *Microvasc Res* 2014;93:34-41.
37. Pearson MJ, Smart NA. Aerobic Training Intensity for Improved Endothelial Function in Heart Failure Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol Res Pract* 2017;2017:2450202.
38. Olver TD, Ferguson BS, Laughlin MH. Molecular Mechanisms for Exercise Training-Induced Changes in Vascular Structure and Function: Skeletal Muscle, Cardiac Muscle, and the Brain. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2015;135:227-57.



39. Niebauer J, Hambrecht R, Marburger C et al. Impact of intensive physical exercise and low-fat diet on collateral vessel formation in stable angina pectoris and angiographically confirmed coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995;76:771-5.
40. Pavão RB, Moreira HT, Pintya AO et al. Aspirin plus verapamil relieves angina and perfusion abnormalities in patients with coronary microvascular dysfunction and Chagas disease: a pilot non-randomized study. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2021;54:e0181.
41. Chandra M, Shirani J, Shtutin V et al. Cardioprotective effects of verapamil on myocardial structure and function in a murine model of chronic *Trypanosoma cruzi* infection (Brazil Strain): an echocardiographic study. *Int J Parasitol* 2002;32:207-15.
42. De Souza AP, Tanowitz HB, Chandra M et al. Effects of early and late verapamil administration on the development of cardiomyopathy in experimental chronic *Trypanosoma cruzi* (Brazil strain) infection. *Parasitol Res* 2004;92:496-501.
43. Bilate AM, Salemi VM, Ramires FJ et al. The Syrian hamster as a model for the dilated cardiomyopathy of Chagas' disease: a quantitative echocardiographical and histopathological analysis. *Microbes and infection* 2003;5:1116-24.
44. de Oliveira LF, Romano MM, de Carvalho EE et al. Histopathological Correlates of Global and Segmental Left Ventricular Systolic Dysfunction in Experimental Chronic Chagas Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2016;5.
45. Ribeiro FFF, Moreira HT, de Barros-Filho ACL et al. Prospective analysis of myocardial strain through the evolution of Chagas disease in the hamster animal model. *The international journal of cardiovascular imaging* 2022;38:117-129.
46. Sarmiento AO, Antunes-Correa LM, Alves M et al. Effect of exercise training on cardiovascular autonomic and muscular function in subclinical Chagas cardiomyopathy: a randomized controlled trial. *Clin Auton Res* 2021;31:239-251.
47. Lemos de Oliveira LF, Thackeray JT, Marin Neto JA et al. Regional Myocardial Perfusion Disturbance in Experimental Chronic Chagas Cardiomyopathy. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2018;59:1430-1436.
48. Lannes-Vieira J. Multi-therapeutic strategy targeting parasite and inflammation-related alterations to improve prognosis of chronic Chagas cardiomyopathy: a hypothesis-based approach. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2022;117:e220019.

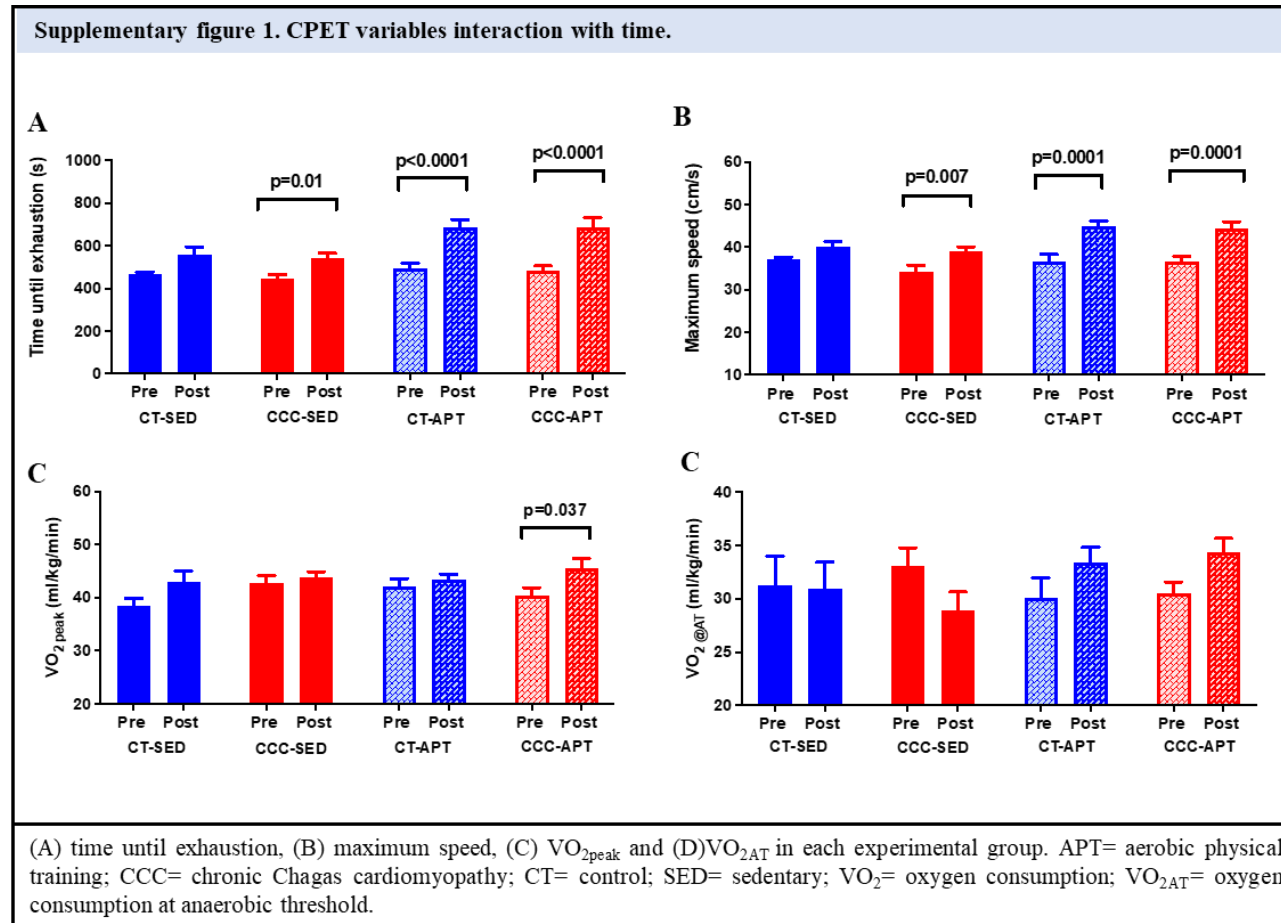
49. Senra T, Ianni BM, Costa ACP et al. Long-Term Prognostic Value of Myocardial Fibrosis in Patients With Chagas Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2018;72:2577-2587.
50. Sukul D, Seth M, Barnes GD et al. Cardiac Rehabilitation Use After Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:3148-3152.
51. Mendes Fde S, Sousa AS, Souza FC et al. Effect of physical exercise training in patients with Chagas heart disease: study protocol for a randomized controlled trial (PEACH study). *Trials* 2016;17:433.
52. Vieira MC, Mendes F, Silva PSD et al. The association between variables of cardiopulmonary exercise test and quality of life in patients with chronic Chagas cardiomyopathy (Insights from the PEACH STUDY). *PloS one* 2022;17:e0279086.
53. Borges JP, Mendes F, Rangel M et al. Exercise training improves microvascular function in patients with Chagas heart disease: Data from the PEACH study. *Microvascular research* 2021;134:104106.
54. Tanaka DM, Oliveira LFL, Marin-Neto JA et al. Prolonged dipyridamole administration reduces myocardial perfusion defects in experimental chronic Chagas cardiomyopathy. *J Nucl Cardiol* 2018.
55. Andrade JP, Marin Neto JA, Paola AA et al. I Latin American Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas' heart disease: executive summary. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 2011;96:434-42.

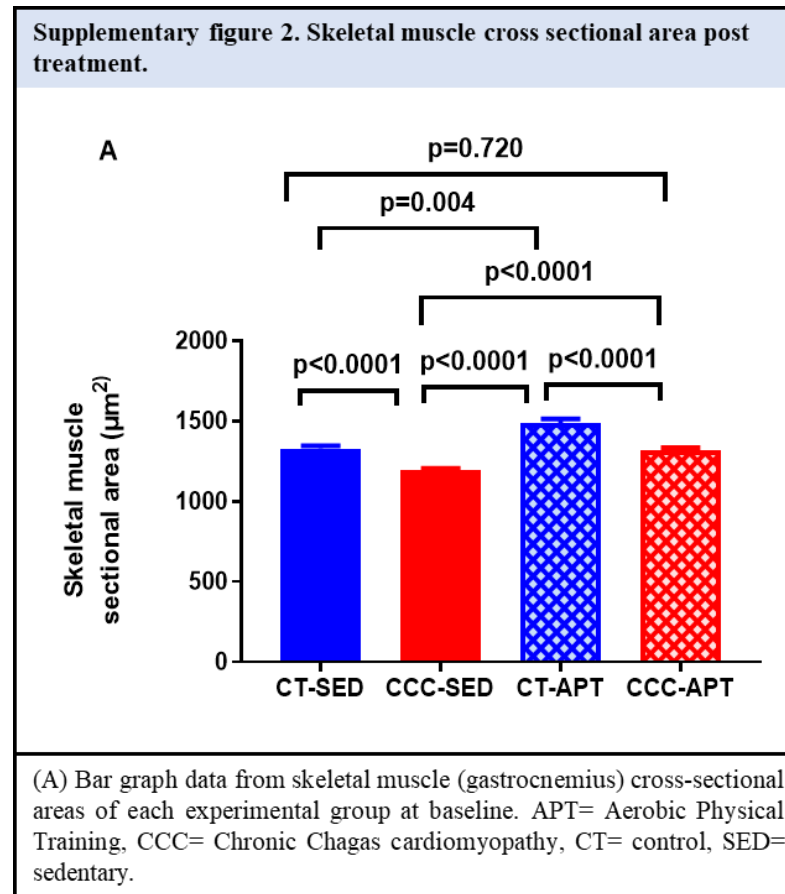
## Supplementary material

- Supplementary table

Supplementary table 1. Baseline results and histopathological analysis of each experimental group					
Variables	CT-SED	CCC-SED	CT-APT	CCC-APT	P ANOVA
Exercise duration	464.7 ± 32.47	445.2 ± 72.19	494.0 ± 71.25	481.2 ± 76.57	p=0.377
Peak velocity (cm/s)	36 (36 - 39)	36 (29.50 - 39)	36 (36 - 40)	37.50 (31 - 39.50)	p=0.649
VO <sub>2</sub> (ml.kg.min)	38.50 ± 3.45	42.70 ± 5.44	42.11 ± 4.40	40.33 ± 5.07	p=0.303
VO <sub>2</sub> AT (ml.kg.min)	31.22 ± 6.79	33.06 ± 5.48	30.12 ± 4.53	30.56 ± 3.25	p=0.622
LVEF (%)	53.06 (51.95 - 54.00)	46.72 (40.01 - 51.06)*	50.09 (47.34 - 51.91)	46.87 (42.35 - 50.10)*	<b>p=0.009</b>
LVDD (mm)	7.71 ± 0.50	7.56 ± 0.69	7.72 ± 0.33	7.70 ± 0.42	p=0.866
LVSD (mm)	5.68 ± 0.43	5.67 ± 0.93	5.99 ± 0.40	6.12 ± 0.53	p=0.340
LV Mass (mg)	497.5 (441.5 - 601.1)	514.1 (488.3 - 617.9)	538.7 (499.3 - 612.2)	550.5 (477.2 - 601.4)	p=0.867
MPD (%)	2.49 (0.81 - 3.70)	3.49 (1.79 - 7.73)	2.60 (0.68 - 5.32)	3.38 (2.43 - 7.83)	p=0.452
Inflammation cells/mm <sup>2</sup>	0.37 ± 0.12 <sup>#</sup>	1.60 ± 0.63	0.69 ± 0.20 <sup>#</sup>	0.93 ± 0.20 <sup>#</sup>	<b>p&lt;0.0001</b>
Total Fibrosis (%)	1.16 (0.67 - 1.83)	2.37 (1.32 - 4.82)	1.65 (1.07 - 3.40)	1.54 (1.17 - 1.76)	p=0.118
Fibrosis - type 1 collagen	0.31 (0.18 - 1.40) <sup>#</sup>	1.84 (1.22 - 2.82)	0.76 (0.29 - 1.05) <sup>#</sup>	1.00 (0.66 - 2.17)	<b>p=0.008</b>
Fibrosis - type 3 collagen	0.25 (0.17 - 1.06)	0.68 (0.50 - 1.39)	0.36 (0.17 - 0.61)	0.49 (0.31 - 1.09)	p=0.061
SM cross-sectional area (μ <sup>2</sup> )	1266 (933.6-1646) <sup>#</sup>	1119 (826.0-1494)	1336 (1008-1783) <sup>*#</sup>	1226 (886.8 - 1661) <sup>#</sup>	<b>p&lt;0.0001</b>
†					
Data are reported as mean ± standard deviation. Abbreviations: A. APT= Aerobic Physical Training, CCC= Chronic Chagas cardiomyopathy, CT= control, SED= sedentary, LVEF= Left Ventricle Ejection Fraction, LVDD= Left Ventricle Diastolic Diameter, LVSD= Left Ventricle Systolic Diameter, LV mass= Left Ventricle mass index, MPD= Myocardial Perfusion Defect. SM= Skeletal muscle * = p< 0.05 vs CT-SED; <sup>#</sup> = p< 0.05 vs CCC-SED; † = p< 0.05 vs CT-APT.					

- Supplementary Figures





### 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sempre vi a educação como instrumento de transformação social que permite ao sujeito ser, ativamente, construtor da própria história. E foi assim que, ao longo desses anos, depus meus esforços, esperanças e aspirações nesse instrumento de transformação. Minha curiosidade e desejo de aprender sempre foram grandes e o mundo da pesquisa continuamente esteve muito presente na minha formação acadêmica durante a graduação na Universidade Federal do Pará (UFPA). Porém, aos poucos, surgiu em mim a necessidade de ser pesquisadora e docente também. Dessa forma, o desejo de evoluir academicamente se fez ainda mais necessário.

Foi pensando nessas aspirações que iniciei essa jornada na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Um local que admiro há anos e almejava um dia fazer parte. Saí de Belém (PA), norte do Brasil, para realizar uma parte desse desejo em Belo Horizonte (MG), região sudeste. E vim sem conhecer ninguém na cidade e no meio da pandemia de COVID-19. Foi desafiadora a fase de adaptação em um local novo, em isolamento social devido à pandemia que, infelizmente, ceifou a vida de milhares de pessoas.

Nesse período, as atividades acadêmicas do mestrado foram realizadas em formato remoto e todos passamos por percalços e necessidade de adaptação. A priori, minha dissertação seria sobre COVID-19, porém, devido às dificuldades do período pandêmico, mudamos de tema. Meu orientador, Prof. Dr. Luciano Oliveira, então me convidou para dar continuidade a um projeto que já estava em andamento desde 2019, mas tinha sido interrompido também devido à pandemia. Meu novo tema passou a ser Doença de Chagas, mais especificamente, a Cardiomiopatia Chagásica Crônica. Fiquei muito satisfeita com a proposta, especialmente por saber sobre a relevância e necessidade de se pesquisar essa doença tropical negligenciada.

Quando assumi o projeto algumas etapas já tinham sido realizadas. A exemplo: a aquisição e inoculação dos animais e o acompanhamento da evolução da infecção experimental. Adicionalmente, a avaliação, treinamento e reavaliação dos animais também já tinham sido concluídas. Eu, então, dei prosseguimento ao processamento e análise dos exames de imagem, análise histopatológica, tabulação dos dados e avaliação dos resultados logo após a flexibilização das regras de isolamento social da pandemia. Durante a realização do projeto tivemos a importante colaboração de laboratórios parceiros como: o Laboratório de Fisiologia

do Exercício (LAFISE) da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional (EEFFTO) da UFMG; o Laboratório de Investigação Experimental em Cardiologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP); e o Laboratório de Fisiologia Cardiovascular do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da UFMG.

Foi uma fase em que aprendi muito. Tive a oportunidade de ir a FMRP-USP aprender a analisar as imagens de ecocardiograma bidimensional de pequenos animais (hamster sírios) com minha coorientadora, Dra. Denise Tanaka. Lá passei um período curto, mas intenso e de muito aprendizado.

Retornando à UFMG, houve o desafio da análise histopatológica. Destaco essa fase uma vez que o modelo animal utilizado nesse estudo (hamster sírio) apresenta diversas peculiaridades e tivemos que refazer alguns experimentos e análises diversas vezes. O protocolo de coloração com picosírius vermelho, por exemplo, precisou ser ajustado muitas vezes até chegarmos no ponto almejado para a coloração do tecido cardíaco do hamster. Nessa fase contei com a parceria e apoio essenciais dos pesquisadores Ildernandes e Natália, do Laboratório de Fisiologia Cardiovascular (ICB-UFMG). Através dessa parceria também conseguimos realizar as imagens de microscopia digital do endocárdio, miocárdio e epicárdio de cada segmento do ventrículo esquerdo de todos os animais. Posteriormente, para a análise das imagens histopatológicas, tive o auxílio dos meus primeiros alunos de iniciação científica, Rafael e Enrico, que também foram essenciais nesse processo inteiro.

Apesar das dificuldades enfrentadas durante essa fase, pude contar com o apoio de pessoas excepcionais e que me ajudaram a chegar até aqui. Aproveito esse espaço para agradecer imensamente o suporte que recebi do meu orientador, da minha coorientadora, dos meus amigos e colegas de pesquisa. Ademais, ressalto a importância imensurável da “rede de apoio” criada pelo professor Luciano através do “Time Cardio”. Fez diferença em nossas vidas acadêmicas e suas repercussões vão muito além.

Foi nesse contexto que realizei o mestrado e essa dissertação foi construída. Considerando a endemicidade da doença no Brasil, a relevância do exercício aeróbico no tratamento de doenças cardiovasculares e a necessidade de tratamento eficaz para a CCC, essa dissertação foi elaborada para estudar os efeitos do exercício aeróbico nas alterações morfológicas, funcionais e perfusionais miocárdicas em modelo experimental. Também

pesquisamos a influência dessas alterações na redução da capacidade funcional e avaliamos as áreas de secção transversa do músculo esquelético (músculo gastrocnêmio) para identificar alterações histomorfológicas nas fibras afetadas pela doença. Adicionalmente, investigamos, retrospectivamente, os efeitos do exercício aeróbico em pacientes com CCC.

Os resultados em modelo experimental de CCC foram promissores, já que o TFA reduziu inflamação e impediu a progressão de defeitos perfusionais e fibrose miocárdicos, atenuou a remodelação do ventrículo esquerdo e melhorou a capacidade funcional. Além disso, observamos que o exercício aeróbico promoveu a recuperação estrutural musculoesquelética, reduzindo a atrofia muscular nos animais chagásicos. Ademais, em pacientes com CCC e isquemia microvascular o exercício aeróbico diminuiu defeitos perfusionais, melhorou a FEVE e a capacidade funcional.



## REFERÊNCIAS

ADAMOPOULOS, S.; PARISSIS, J.; KROUPIS, C.; GEORGIADIS, M. *et al.* Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure. **Eur Heart J**, 22, n. 9, p. 791-797, May 2001.

ANDRADE, S. G.; STOCKER-GUERRET, S.; PIMENTEL, A. S.; GRIMAUD, J. A. Reversibility of cardiac fibrosis in mice chronically infected with *Trypanosoma cruzi*, under specific chemotherapy. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 86, n. 2, p. 187-200, Apr-Jun 1991.

ANDRADE, Z. A. Mechanisms of myocardial damage in *Trypanosoma cruzi* infection. **Ciba Found Symp**, 99, p. 214-233, 1983.

ARAÚJO-JORGE, T. C.; FERREIRA, R. R.; ROCHA, R. C. M.; VIEIRA, T. M. *et al.* "Chagas Express XXI": A new ArtScience social technology for health and science education-A case study in Brazilian endemic areas of Chagas disease with an active search of chronic cases. **PLoS Negl Trop Dis**, 15, n. 7, p. e0009534, Jul 2021.

ARENA, R.; MYERS, J.; WILLIAMS, M. A.; GULATI, M. *et al.* Assessment of functional capacity in clinical and research settings: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Cardiovascular Nursing. **Circulation**, 116, n. 3, p. 329-343, Jul 17 2007.

ARENA, R.; SIETSEMA, K. E. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical evaluation of patients with heart and lung disease. **Circulation**, 123, n. 6, p. 668-680, Feb 15 2011.

BAFICA, A.; SANTIAGO, H. C.; GOLDSZMID, R.; ROPERT, C. *et al.* Cutting edge: TLR9 and TLR2 signaling together account for MyD88-dependent control of parasitemia in *Trypanosoma cruzi* infection. **J Immunol**, 177, n. 6, p. 3515-3519, Sep 15 2006.

BALADY, G. J.; ARENA, R.; SIETSEMA, K.; MYERS, J. *et al.* Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, 122, n. 2, p. 191-225, Jul 13 2010.

BARRETTO, A. C. P.; MADY, C.; ARTEAGA-FERNANDEZ, E.; STOLF, N. *et al.* Right ventricular endomyocardial biopsy in chronic Chagas' disease. **Am Heart J**, 111, n. 2, p. 307-312, Feb 1986.

BARIZON, G. C.; SIMÕES, M. V.; SCHMIDT, A.; GADIOLI, L. P. *et al.* Relationship between microvascular changes, autonomic denervation, and myocardial fibrosis in Chagas cardiomyopathy: Evaluation by MRI and SPECT imaging. **J Nucl Cardiol**, 27, n. 2, p. 434-444, Apr 2020.

BATISTA, M. L., Jr.; LOPES, R. D.; SEELAENDER, M. C.; LOPES, A. C. Anti-inflammatory effect of physical training in heart failure: role of TNF-alpha and IL-10. **Arq Bras Cardiol**, 93, n. 6, p. 643-651, 692-700, Dec 2009.

BENATTI, R. D.; OLIVEIRA, G. H.; BACAL, F. Heart Transplantation for Chagas Cardiomyopathy. **J Heart Lung Transplant**, 36, n. 6, p. 597-603, Jun 2017.

BERN, C. Chagas' Disease. **N Engl J Med**, 373, n. 5, p. 456-466, Jul 30 2015.

BERN, C.; MESSENGER, L. A.; WHITMAN, J. D.; MAGUIRE, J. H. Chagas Disease in the United States: a Public Health Approach. **Clin Microbiol Rev**, 33, n. 1, Dec 18 2019.

BESTETTI, R. B.; RESTINI, C. B. A. Precordial chest pain in patients with chronic Chagas disease. **International Journal of Cardiology**, 176, n. 2, p. 309-314, 2014/09/20/ 2014.

BILATE, A. M.; CUNHA-NETO, E. Chagas disease cardiomyopathy: current concepts of an old disease. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, 50, n. 2, p. 67-74, Mar-Apr 2008.

BRASIL. 18 de Maio. Portaria n° 1.061. Ministério da Saúde. 102, pp. 3.

BRUM-SOARES, L.; CUBIDES, J. C.; BURGOS, I.; MONROY, C. *et al.* High seroconversion rates in Trypanosoma cruzi chronic infection treated with benznidazole in people under 16 years in Guatemala. **Rev Soc Bras Med Trop**, 49, n. 6, p. 721-727, Nov-Dec 2016.

BUONO, M. G.D.; MONTONE, R. A.; CAMILLI, M.; CARBONE, S. *et al.* Coronary Microvascular Dysfunction Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases: JACC State-of-the-Art Review. **J Am Coll Cardiol**, 78, n. 13, p. 1352-1371, Sep 28 2021.

CHADALAWADA, S.; RASSI, A., Jr.; SAMARA, O.; MONZON, A. *et al.* Mortality risk in chronic Chagas cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. **ESC Heart Fail**, 8, n. 6, p. 5466-5481, Dec 2021.

CHADALAWADA, S.; SILLAU, S.; ARCHULETA, S.; MUNDO, W. *et al.* Risk of Chronic Cardiomyopathy Among Patients With the Acute Phase or Indeterminate Form of Chagas

Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Netw Open**, 3, n. 8, p. e2015072, Aug 3 2020.

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**, 1, p. 159-218, 1909.

CHAGAS, C. Processos patojenicos da tripanozomíase americana. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, 8, p. 5-36, 1916.

CONRAADS, V. M.; BECKERS, P.; BOSMANS, J.; DE CLERCK, L. S. *et al.* Combined endurance/resistance training reduces plasma TNF-alpha receptor levels in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. **Eur Heart J**, 23, n. 23, p. 1854-1860, Dec 2002.

COSTA, H. S.; LIMA, M. M.; DE SOUSA, G. R.; DE SOUZA, A. C. *et al.* Functional capacity and risk stratification by the Six-minute Walk Test in Chagas heart disease: comparison with Cardiopulmonary Exercise Testing. **Int J Cardiol**, 177, n. 2, p. 661-663, Dec 15 2014.

COSTA, H. S.; LIMA, M. M. O.; COSTA, F.; CHAVES, A. T. *et al.* Reduced functional capacity in patients with Chagas disease: a systematic review with meta-analysis. **Rev Soc Bras Med Trop**, 51, n. 4, p. 421-426, Jul-Aug 2018.

COUCEIRO, K. D. N.; ORTIZ, J. V.; HOSANNAH DA SILVA, E. S. M. R.; TEIXEIRA DE SOUSA, D. R. *et al.* Myocardial Injury in Patients With Acute and Subacute Chagas Disease in the Brazilian Amazon Using Cardiovascular Magnetic Resonance. **J Am Heart Assoc**, 11, n. 13, p. e021806, Jul 5 2022.

CREA, F.; MONTONE, R. A.; RINALDI, R. Pathophysiology of Coronary Microvascular Dysfunction. **Circ J**, 86, n. 9, p. 1319-1328, Aug 25 2022.

CUNHA-NETO, E.; BILATE, A. M.; HYLAND, K. V.; FONSECA, S. G. *et al.* Induction of cardiac autoimmunity in Chagas heart disease: a case for molecular mimicry. **Autoimmunity**, 39, n. 1, p. 41-54, Feb 2006.

CUNHA-NETO, E.; CHEVILLARD, C. Chagas disease cardiomyopathy: immunopathology and genetics. **Mediators Inflamm**, 2014, p. 683230, 2014.

CARVALHO, E. E.; SANTI, G. L.; CRESCÊNCIO, J. C.; OLIVEIRA, L. F. *et al.* Pilot study testing the effect of physical training over the myocardial perfusion and quality of life in patients with primary microvascular angina. **J Nucl Cardiol**, 22, n. 1, p. 130-137, Feb 2015.

DEWEY, M.; SIEBES, M.; KACHELRIEß, M.; KOFOED, K. F. *et al.* Clinical quantitative cardiac imaging for the assessment of myocardial ischaemia. **Nat Rev Cardiol**, 17, n. 7, p. 427-450, Jul 2020.

DIAS, J. C. P.; RAMOS JR., A. N.; GONTIJO, E. D.; LUQUETTI, A. *et al.* II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, 25, p. 7-86, 2016.

ECHEVERRÍA, L. E.; MARCUS, R.; NOVICK, G.; SOSA-ESTANI, S. *et al.* WHF IASC Roadmap on Chagas Disease. **Glob Heart**, 15, n. 1, p. 26, Mar 30 2020.

ECHEVERRIA, L. E.; MORILLO, C. A. American Trypanosomiasis (Chagas Disease). **Infect Dis Clin North Am**, 33, n. 1, p. 119-134, Mar 2019.

FACTOR, S. M.; CHO, S.; WITTNER, M.; TANOWITZ, H. Abnormalities of the coronary microcirculation in acute murine Chagas' disease. **Am J Trop Med Hyg**, 34, n. 2, p. 246-253, Mar 1985.

FERREIRA, I. L. M.; SILVA, T. P. Transmission elimination of Chagas' disease by *Triatoma infestans* in Brazil: an historical fact. **Rev Soc Bras Med Trop**, 39, n. 5, p. 507-509, Sep-Oct 2006.

FILHO, J. C. R. F.; BRAZ, L. M. A.; ANDRINO, M. L. A.; YAMAMOTO, L. *et al.* Mitochondrial and satellite real time-PCR for detecting *T. cruzi* DTU II strain in blood and organs of experimentally infected mice presenting different levels of parasite load. **Exp Parasitol**, 200, p. 13-15, May 2019.

FIALHO, P. H.; TURA, B. R.; SOUSA, A. S.; OLIVEIRA, C. R. *et al.* Effects of an exercise program on the functional capacity of patients with chronic Chagas' heart disease, evaluated by cardiopulmonary testing. **Rev Soc Bras Med Trop**, 45, n. 2, p. 220-224, Mar-Apr 2012.

FLEG, J. L.; PIÑA, I. L.; BALADY, G. J.; CHAITMAN, B. R. *et al.* Assessment of functional capacity in clinical and research applications: An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. **Circulation**, 102, n. 13, p. 1591-1597, Sep 26 2000.

FRANCO-PAREDES, C.; VILLAMIL-GÓMEZ, W. E.; SCHULTZ, J.; HENAO-MARTÍNEZ, A. F. *et al.* A deadly feast: Elucidating the burden of orally acquired acute Chagas disease in Latin America - Public health and travel medicine importance. **Travel Med Infect Dis**, 36, p. 101565, Jul-Aug 2020.

GARCIA, S.; RAMOS, C. O.; SENRA, J. F.; VILAS-BOAS, F. *et al.* Treatment with benznidazole during the chronic phase of experimental Chagas' disease decreases cardiac alterations. **Antimicrob Agents Chemother**, 49, n. 4, p. 1521-1528, Apr 2005.

GOLGHER, D.; GAZZINELLI, R. T. Innate and acquired immunity in the pathogenesis of Chagas disease. **Autoimmunity**, 37, n. 5, p. 399-409, Aug 2004.

GUTIERREZ, F. R.; GUEDES, P. M.; GAZZINELLI, R. T.; SILVA, J. S. The role of parasite persistence in pathogenesis of Chagas heart disease. **Parasite Immunol**, 31, n. 11, p. 673-685, Nov 2009.

HERDY, A. H.; RITT, L. E.; STEIN, R.; ARAÚJO, C. G. *et al.* Cardiopulmonary Exercise Test: Background, Applicability and Interpretation. **Arq Bras Cardiol**, 107, n. 5, p. 467-481, Nov 2016.

HIGUCHI, M. D. Endomyocardial biopsy in Chagas' heart disease: pathogenetic contributions. **Sao Paulo Med J**, 113, n. 2, p. 821-825, Mar-Apr 1995.

HIGUCHI M. L.; GUTIERREZ, P. S.; AIELLO, V. D.; PALOMINO, S. *et al.* Immunohistochemical characterization of infiltrating cells in human chronic chagasic myocarditis: comparison with myocardial rejection process. **Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol**, 423, n. 3, p. 157-160, 1993.

HIGUCHI, M. L.; DE MORAIS, C. F.; BARRETO, A.C.P.; LOPES, E. A. *et al.* The role of active myocarditis in the development of heart failure in chronic Chagas' disease: a study based on endomyocardial biopsies. **Clin Cardiol**, 10, n. 11, p. 665-670, Nov 1987.

HIGUCHI, M. L.; FUKASAWA, S.; DE BRITO, T.; PARZIANELLO, L. C. *et al.* Different microcirculatory and interstitial matrix patterns in idiopathic dilated cardiomyopathy and Chagas' disease: a three dimensional confocal microscopy study. **Heart**, 82, n. 3, p. 279-285, Sep 1999.

HISS, F. C.; LASCALA, T. F.; MACIEL, B. C.; MARIN-NETO, J. A. *et al.* Changes in myocardial perfusion correlate with deterioration of left ventricular systolic function in chronic Chagas' cardiomyopathy. **JACC Cardiovasc Imaging**, 2, n. 2, p. 164-172, Feb 2009.

JURBERG, J.; RODRIGUES, J. M. S.; MOREIRA, F. F. F.; TRIATOMÍNEOS, L. N. e. I. d. R. e. T. d. **Atlas iconográfico dos triatomíneos do Brasil: vetores da doença de Chagas**. Instituto Oswaldo Cruz, 2014.

KEEGAN, R.; YEUNG, C.; BARANCHUK, A. Sudden Cardiac Death Risk Stratification and Prevention in Chagas Disease: A Non-systematic Review of the Literature. **Arrhythm Electrophysiol Rev**, 9, n. 4, p. 175-181, Dec 2020.

KROPF, S. P.; SÁ, M. R. The discovery of *Trypanosoma cruzi* and Chagas disease (1908-1909): tropical medicine in Brazil. **Hist Cienc Saude Manguinhos**, 16 Suppl 1, p. 13-34, Jul 2009.

LEWIS, M. D.; FRANCISCO, A.F.; TAYLOR, M. C.; BURRELL-SAWARD, H. *et al.* Bioluminescence imaging of chronic *Trypanosoma cruzi* infections reveals tissue-specific parasite dynamics and heart disease in the absence of locally persistent infection. **Cell Microbiol**, 16, n. 9, p. 1285-1300, Sep 2014.

LIDANI, K. C. F.; ANDRADE, F. A.; BAVIA, L.; DAMASCENO, F. S. *et al.* Chagas Disease: From Discovery to a Worldwide Health Problem. **Front Public Health**, 7, p. 166, 2019.

LIMA, M. M.; ROCHA, M. O.; NUNES, M. C.; SOUSA, L. *et al.* A randomized trial of the effects of exercise training in Chagas cardiomyopathy. **Eur J Heart Fail**, 12, n. 8, p. 866-873, Aug 2010.

LUQUETTI, A. O.; SCHMUÑIS, G. A. 29 - Diagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection. *In*: TELLERIA, J. e TIBAYRENC, M. (Ed.). **American Trypanosomiasis Chagas Disease (Second Edition)**. London: Elsevier, 2017. p. 687-730.

MADY, C.; CARDOSO, R. H.; BARRETTO, A. C.; DA LUZ, P. L. *et al.* Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. **Circulation**, 90, n. 6, p. 3098-3102, Dec 1994.

MAGALHÃES, L. M.; VIANA, A.; CHIARI, E.; GALVÃO, L. M. *et al.* Differential Activation of Human Monocytes and Lymphocytes by Distinct Strains of *Trypanosoma cruzi*. **PLoS Negl Trop Dis**, 9, n. 7, p. e0003816, 2015.

MALHOTRA, R.; BAKKEN, K.; D'ELIA, E.; LEWIS, G. D. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. **JACC Heart Fail**, 4, n. 8, p. 607-616, Aug 2016.

MARCUS, R.; HENAO-MARTÍNEZ, A. F.; NOLAN, M.; LIVINGSTON, E. *et al.* Recognition and screening for Chagas disease in the USA. **Ther Adv Infect Dis**, 8, p. 20499361211046086, Jan-Dec 2021.

MARIN-NETO, J. A.; CUNHA-NETO, E.; MACIEL, B. C.; SIMOES, M. V. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. **Circulation**, 115, n. 9, p. 1109-1123, Mar 6 2007.

MARIN-NETO, J. A.; MARZULLO, P.; MARCASSA, C.; GALLO JÚNIOR, L. *et al.* Myocardial perfusion abnormalities in chronic Chagas' disease as detected by thallium-201 scintigraphy. **Am J Cardiol**, 69, n. 8, p. 780-784, Mar 15 1992.

MARIN-NETO, J. A.; RASSI, A., Jr.; AVEZUM, A., Jr.; MATTOS, A. C. *et al.* The BENEFIT trial: testing the hypothesis that trypanocidal therapy is beneficial for patients with chronic Chagas heart disease. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 104 Suppl 1, p. 319-324, Jul 2009.

MARIN-NETO, J. A.; RASSI JR, A.; OLIVEIRA, G. M.; LEMOS CORREIA, L. C. *et al.* Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Diagnóstico e Tratamento de Pacientes com Cardiomiopatia da Doença de Chagas. : SciELO Preprints 2022.

MARIN-NETO, J. A.; SIMÕES, M. V.; AYRES-NETO, E. M.; ATTAB-SANTOS, J. L. *et al.* Studies of the coronary circulation in Chagas' heart disease. **Sao Paulo Med J**, 113, n. 2, p. 826-834, Mar-Apr 1995.

MARTÍN-ESCOLANO, J.; MARÍN, C.; ROSALES, M. J.; TSAOUSIS, A. D. *et al.* An Updated View of the Trypanosoma cruzi Life Cycle: Intervention Points for an Effective Treatment. **ACS Infect Dis**, 8, n. 6, p. 1107-1115, Jun 10 2022.

MEDIANO, M. F. F.; MENDES, F.; PINTO, V. L. M.; SILVA, P. S. D. *et al.* Reassessment of quality of life domains in patients with compensated Chagas heart failure after participating in a cardiac rehabilitation program. **Rev Soc Bras Med Trop**, 50, n. 3, p. 404-407, May-Jun 2017.

MONTALVO-OCOTOXTLE, I. G.; ROJAS-VELASCO, G.; RODRÍGUEZ-MORALES, O.; ARCE-FONSECA, M. *et al.* Chagas Heart Disease: Beyond a Single Complication, from Asymptomatic Disease to Heart Failure. **J Clin Med**, 11, n. 24, Dec 7 2022.

MORILLO, C. A.; MARIN-NETO, J. A.; AVEZUM, A.; SOSA-ESTANI, S. *et al.* Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. **N Engl J Med**, 373, n. 14, p. 1295-1306, Oct 2015.

MOSCATELLI, G.; MORONI, S.; BOURNISSEN, F. G.; GONZÁLEZ, N. *et al.* Longitudinal follow up of serological response in children treated for Chagas disease. **PLoS Negl Trop Dis**, 13, n. 8, p. e0007668, Aug 2019.

MUNIZ, J.; AZEVEDO, A. P. Novo conceito da patogenia da “doença de Chagas” “Tripanosomiasis americana”: inflamação alérgica granulomatóide (A), e miocardite hiperérgica (B) produzidas em “rhesus” “Macacca mulatta” inoculados com formas mortas de cultivo do “Schizotrypanum cruzi” (Nota prévia). **O Hospital**, 32, p. 165-183, 1947.

NAGAJYOTHI, F.; MACHADO, F. S.; BURLEIGH, B. A.; JELICKS, L. A. *et al.* Mechanisms of *Trypanosoma cruzi* persistence in Chagas disease. **Cell Microbiol**, 14, n. 5, p. 634-643, May 2012.

NASCIMENTO, B. R.; LIMA, M. M.; NUNES, M. C.; ALENCAR, M. C. *et al.* Effects of exercise training on heart rate variability in Chagas heart disease. **Arq Bras Cardiol**, 103, n. 3, p. 201-208, Sep 2014.

NÓBREGA, A. A.; GARCIA, M. H.; TATTO, E.; OBARA, M. T. *et al.* Oral transmission of Chagas disease by consumption of açaí palm fruit, Brazil. **Emerg Infect Dis**, 15, n. 4, p. 653-655, Apr 2009.

NÓBREGA, A. A.; ARAÚJO, W. N.; VASCONCELOS, A. M. N. Mortality due to Chagas disease in Brazil according to a specific cause. **Am J Trop Med Hyg**, 91, n. 3, p. 528-533, Sep 2014.

NOVAES, R. D.; PENITENTE, A. R.; GONÇALVES, R. V.; TALVANI, A. *et al.* *Trypanosoma cruzi* infection induces morphological reorganization of the myocardium parenchyma and stroma, and modifies the mechanical properties of atrial and ventricular cardiomyocytes in rats. **Cardiovasc Pathol**, 22, n. 4, p. 270-279, Jul-Aug 2013.

NUNES, M. C.; DONES, W.; MORILLO, C. A.; ENCINA, J. J. *et al.* Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. **J Am Coll Cardiol**, 62, n. 9, p. 767-776, Aug 27 2013.

NUNES, M. C. P.; BADANO, L. P.; MARIN-NETO, J. A.; EDVARDSEN, T. *et al.* Multimodality imaging evaluation of Chagas disease: an expert consensus of Brazilian Cardiovascular Imaging Department (DIC) and the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). **Eur Heart J Cardiovasc Imaging**, 19, n. 4, p. 459-460n, Apr 1 2018.

NUNES, M. C. P.; BEATON, A.; ACQUATELLA, H.; BERN, C. *et al.* Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation**, 138, n. 12, p. e169-e209, Sep 18 2018.

NUNES, M. C. P.; BUSS, L. F.; SILVA, J. L. P.; MARTINS, L. N. A. *et al.* Incidence and Predictors of Progression to Chagas Cardiomyopathy: Long-Term Follow-Up of *Trypanosoma cruzi*-Seropositive Individuals. **Circulation**, 144, n. 19, p. 1553-1566, Nov 9 2021.



OLIVEIRA, F. P.; PEDROSA, R. C.; GIANNELLA-NETO, A. Gas exchange during exercise in different evolutionary stages of chronic Chagas' heart disease. **Arq Bras Cardiol**, 75, n. 6, p. 481-498, Dec 2000.

OLIVEIRA, L. F.; CABEZA, J. M. ; CARVALHO, E. E.; LATARO, R. M. *et al.* Myocardial infarction area quantification using high-resolution SPECT images in rats. **Arq Bras Cardiol**, 101, n. 1, p. 59-67, Jul 2013.

OLIVEIRA, L. F. F.; ANDRADE, J. M.; FIGUEIREDO, P. H. S.; ÁVILA, M. R. *et al.* Determinants of minute ventilation-carbon dioxide production relationship in Chagas cardiomyopathy. **Rev Soc Bras Med Trop**, 54, p. e0047, 2021.

OLIVEIRA, L. F. L.; ROMANO, M. M.; CARVALHO, E. E.; CABEZA, J. M. *et al.* Histopathological correlates of global and segmental left ventricular systolic dysfunction in experimental chronic Chagas cardiomyopathy. **J Am Heart Assoc**, 5, n. 1, p. e002786,, Jan 2016.

OLIVEIRA, L. F. L.; THACKERAY, J. T.; MARIN NETO, J. A.; ROMANO, M. M. D. *et al.* Regional myocardial perfusion disturbance in experimental chronic Chagas cardiomyopathy. **J Nucl Med**, Apr 26 2018.

OLIVEIRA, L. F. L., THACKERAY, J. T., TANAKA, D. M., MARIN-NETO, J. A. *et al.* Myocardial perfusion disturbance precedes LV systolic dysfunction in experimental model of chronic Chagas cardiomyopathy. **Eur J Heart Fail**, 20, n. S1, 2018. Abstract presented in the Heart Failure 2018 and the World Congress on Acute Heart Failure.

ORTIZ, J. V.; PEREIRA, B. V. M.; COUCEIRO, K. D. N.; SILVA, M. *et al.* Cardiac Evaluation in the Acute Phase of Chagas' Disease with Post-Treatment Evolution in Patients Attended in the State of Amazonas, Brazil. **Arq Bras Cardiol**, 112, n. 3, p. 240-246, Mar 2019.

PAOLILLO, S.; AGOSTONI, P. Prognostic Role of Cardiopulmonary Exercise Testing in Clinical Practice. **Ann Am Thorac Soc**, 14, n. Supplement\_1, p. S53-s58, Jul 2017.

PAVÃO, R. B.; MOREIRA, H. T.; PINTYA, A. O.; HADDAD, J. L. *et al.* Aspirin plus verapamil relieves angina and perfusion abnormalities in patients with coronary microvascular dysfunction and Chagas disease: a pilot non-randomized study. **Rev Soc Bras Med Trop**, 54, p. e0181, 2021.

PEDROSA, R. C.; SALLES, J. H.; MAGNANINI, M. M.; BEZERRA, D. C. *et al.* Prognostic value of exercise-induced ventricular arrhythmia in Chagas' heart disease. **Pacing Clin Electrophysiol**, 34, n. 11, p. 1492-1497, Nov 2011.

PEREIRA, J. B.; WILCOX, H. P.; COURA, J. R. The evolution of chronic chagasic cardiopathy. I. The influence of parasitemia. **Rev Soc Bras Med Trop**, 25, n. 2, p. 101-108, Apr-Jun 1992.

PEREIRA, M. H.; BRITO, F. S.; AMBROSE, J. A.; PEREIRA, C. B. *et al.* Exercise testing in the latent phase of Chagas' disease. **Clin Cardiol**, 7, n. 5, p. 261-265, May 1984.

PÉREZ-MOLINA, J. A.; CRESPILO-ANDÚJAR, C.; BOSCH-NICOLAU, P.; MOLINA, I. Trypanocidal treatment of Chagas disease. **Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)**, Jun 9 2020.

PÉREZ-MOLINA, J. A.; MOLINA, I. Chagas disease. **Lancet**, 391, n. 10115, p. 82-94, Jan 6 2018.

PRADO, C. M.; JELICKS, L. A.; WEISS, L. M.; FACTOR, S. M. *et al.* The vasculature in chagas disease. **Adv Parasitol**, 76, p. 83-99, 2011.

RABELO, D. R.; ROCHA, M. O.; BARROS, M. V.; SILVA, J. L. *et al.* Impaired coronary flow reserve in patients with indeterminate form of Chagas' disease. **Echocardiography**, 31, n. 1, p. 67-73, 2014.

RAMÍREZ, L. E.; LAGES-SILVA, E.; JÚNIOR, J. M. S.; CHAPADEIRO, E. The hamster (*Mesocricetus auratus*) as experimental model in Chagas' disease: parasitological and histopathological studies in acute and chronic phases of *Trypanosoma cruzi* infection. **Rev Soc Bras Med Trop**, 27, n. 3, p. 163-169, Jul-Sep 1994.

RASSI, A., Jr.; RASSI, A.; LITTLE, W. C.; XAVIER, S. S. *et al.* Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. **N Engl J Med**, 355, n. 8, p. 799-808, Aug 24 2006.

RASSI, A., Jr.; RASSI, A.; REZENDE, J. M.de. American trypanosomiasis (Chagas disease). **Infect Dis Clin North Am**, 26, n. 2, p. 275-291, Jun 2012.

RASSI, A., Jr.; RASSI, A.; MARIN-NETO, J. A. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 104 Suppl 1, p. 152-158, Jul 2009.

RASSI, A., Jr.; RASSI, A.; MARIN-NETO, J. A. Chagas disease. **Lancet**, 375, n. 9723, p. 1388-1402, Apr 17 2010.

REHAN, R.; YONG, A.; NG, M.; WEAVER, J. *et al.* Coronary microvascular dysfunction: A review of recent progress and clinical implications. **Front Cardiovasc Med**, 10, p. 1111721, 2023.

RITT, L. E.; CARVALHO, A. C.; FEITOSA, G. S.; PINHO-FILHO, J. A. *et al.* Cardiopulmonary exercise and 6-min walk tests as predictors of quality of life and long-term mortality among patients with heart failure due to Chagas disease. **Int J Cardiol**, 168, n. 4, p. 4584-4585, Oct 9 2013.

ROCHA, A. L.; LOMBARDI, F.; ROCHA, M. O. C.; BARROS, M. V. *et al.* Chronotropic incompetence and abnormal autonomic modulation in ambulatory Chagas disease patients. **Ann Noninvasive Electrocardiol**, 11, n. 1, p. 3-11, Jan 2006.

ROCHA, M. O.; RIBEIRO, A. L.; TEIXEIRA, M. M. Clinical management of chronic Chagas cardiomyopathy. **Front Biosci**, 8, p. e44-54, Jan 1 2003.

RODRIGUES, A. B.; TORRES, H. O. G; NUNES, M.; DE ASSIS SILVA GOMES, J. *et al.* Biomarkers in Chronic Chagas Cardiomyopathy. **Microorganisms**, 10, n. 8, Aug 9 2022.

ROMERO, J.; VELASCO, A.; PISANI, C. F.; ALVIZ, I. *et al.* Advanced Therapies for Ventricular Arrhythmias in Patients With Chagasic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. **J Am Coll Cardiol**, 77, n. 9, p. 1225-1242, Mar 9 2021.

ROSSI, M. A. Microvascular changes as a cause of chronic cardiomyopathy in Chagas' disease. **Am Heart J**, 120, n. 1, p. 233-236, Jul 1990.

ROSSI, M. A.; CAROBREZ, S. G. Experimental *Trypanosoma cruzi* cardiomyopathy in BALB/c mice: histochemical evidence of hypoxic changes in the myocardium. **Br J Exp Pathol**, 66, n. 2, p. 155-160, Apr 1985.

ROSSI, M. A.; GONÇALVES, S.; RIBEIRO-DOS-SANTOS, R. Experimental *Trypanosoma cruzi* cardiomyopathy in BALB/c mice. The potential role of intravascular platelet aggregation in its genesis. **Am J Pathol**, 114, n. 2, p. 209-216, Feb 1984.

SANTOS, E. F.; SILVA, Â. A. O.; LEONY, L. M.; FREITAS, N. E. M. *et al.* Acute Chagas disease in Brazil from 2001 to 2018: A nationwide spatiotemporal analysis. **PLoS Negl Trop Dis**, 14, n. 8, p. e0008445, Aug 2020.

SCHMIDT, A.; DIAS ROMANO, M. M.; MARIN-NETO, J. A.; RAO-MELACINI, P. *et al.* Effects of Trypanocidal Treatment on Echocardiographic Parameters in Chagas Cardiomyopathy and Prognostic Value of Wall Motion Score Index: A BENEFIT Trial Echocardiographic Substudy. **J Am Soc Echocardiogr**, 32, n. 2, p. 286-295.e283, Feb 2019.

SEMENOVITCH, I.; LUPI, O.; ALMEIDA, J. P. 4 - Trypanosomiasis. *In*: TYRING, S. K.; LUPI, O., *et al* (Ed.). **Tropical Dermatology (Second Edition)**: Elsevier, 2017. p. 31-41.

SIRIANO, L. R.; MARCHIOL, A.; CERTO, M. P.; CUBIDES, J. C. *et al*. Mandatory Notification of Chronic Chagas Disease: Confronting the Epidemiological Silence in the State of Goiás, Brazil. **Trop Med Infect Dis**, 5, n. 2, Jun 5 2020.

SILBERSTEIN, E.; SERNA, C.; FRAGOSO, S. P.; NAGARKATTI, R. *et al*. A novel nanoluciferase-based system to monitor *Trypanosoma cruzi* infection in mice by bioluminescence imaging. **PLoS One**, 13, n. 4, p. e0195879, 2018.

SILVA, W. T.; COSTA, H. S.; FIGUEIREDO, P. H. S.; LIMA, M. M. O. *et al*. Determinants of Functional Capacity in Patients with Chagas Disease. **Arq Bras Cardiol**, 117, n. 5, p. 934-941, Nov 2021.

SIMÕES, M. V., CARVALHO, E. E. V., CRESCENCIO, J. C., TANAKA, D. M. *et al*. Physical training reduces microvascular ischemia and improves left ventricular systolic function in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy and microvascular dysfunction. **Eur J Heart Fail**, 20, n. S1, 2018. Abstract presented in the Heart Failure 2018 and the World Congress on Acute Heart Failure.

SIMÕES, M. V.; OLIVEIRA, L. F.; HISS, F. C.; FIGUEIREDO, A. B. *et al*. Characterization of the apical aneurysm of chronic Chagas' heart disease by scintigraphic image co-registration. **Arq Bras Cardiol**, 89, n. 2, p. 119-121, 131-114, Aug 2007.

SIMÕES, M. V.; ROMANO, M. M. D.; SCHMIDT, A.; MARTINS, K. S. M. *et al*. Chagas Disease Cardiomyopathy. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, 31, n. 2, p. 173-189, 2018.

SIMÕES, M. V.; TANAKA, D. M.; MARIN-NETO, J. A. Nuclear Medicine Methods for Assessment of Chronic Chagas Heart Disease. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, 33, n. 6, p. 686-696, 2020.

SIMÕES, T. C.; BORGES, L. F.; PARREIRA DE ASSIS, A. C.; SILVA, M. V. *et al*. Chagas disease mortality in Brazil: A Bayesian analysis of age-period-cohort effects and forecasts for two decades. **PLoS Negl Trop Dis**, 12, n. 9, p. e0006798, Sep 2018.

TANAKA, D. M.; DE OLIVEIRA, L. F. L.; MARIN-NETO, J. A.; ROMANO, M. M. D. *et al*. Prolonged dipyridamole administration reduces myocardial perfusion defects in experimental chronic Chagas cardiomyopathy. **J Nucl Cardiol**, 26, n. 5, p. 1569-1579, Oct 2019.

TANOWITZ, H. B.; KAUL, D. K.; CHEN, B.; MORRIS, S. A. *et al.* Compromised microcirculation in acute murine *Trypanosoma cruzi* infection. **J Parasitol**, 82, n. 1, p. 124-130, Feb 1996.

TANOWITZ, H. B.; WEN, J.-j.; MACHADO, F. S.; DESRUISSEAU, M. S. *et al.* Chapter 14 - *Trypanosoma cruzi* and Chagas Disease: Innate Immunity, ROS, and Cardiovascular System. *In*: GAVINS, F. N. E. e STOKES, K. Y. (Ed.). **Vascular Responses to Pathogens**. Boston: Academic Press, 2016. p. 183-193.

TORRES, C. M. Sobre a anatomia patológica da doença de Chagas. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, 36, p. 391-404, 1941.

TORRES, F. W.; ACQUATELLA, H.; CONDADO, J. A.; DINSMORE, R. *et al.* Coronary vascular reactivity is abnormal in patients with Chagas' heart disease. **Am Heart J**, 129, n. 5, p. 995-1001, May 1995.

TORRES, R. M.; CORREIA, D.; NUNES, M.; DUTRA, W. O. *et al.* Prognosis of chronic Chagas heart disease and other pending clinical challenges. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 117, p. e210172, 2022.

TRIANAFYLLIDI, H.; BIRMPA, D.; BENAS, D.; TRIVILOU, P. *et al.* Cardiopulmonary Exercise Testing: The ABC for the Clinical Cardiologist. **Cardiology**, 147, n. 1, p. 62-71, 2022.

USECHE, Y.; PÉREZ, A. R.; DE MEIS, J.; BONOMO, A. *et al.* Central nervous system commitment in Chagas disease. **Front Immunol**, 13, p. 975106, 2022.

VANCHERI, F.; LONGO, G.; VANCHERI, S.; HENEIN, M. Coronary Microvascular Dysfunction. **J Clin Med**, 9, n. 9, Sep 6 2020.

VILLAR, J. C.; MARIN-NETO, J. A.; EBRAHIM, S.; YUSUF, S. Trypanocidal drugs for chronic asymptomatic *Trypanosoma cruzi* infection. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 1, p. Cd003463, 2002.

VILLAR, J. C.; PEREZ, J. G.; CORTES, O. L.; RIARTE, A. *et al.* Trypanocidal drugs for chronic asymptomatic *Trypanosoma cruzi* infection. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 5, p. CD003463, May 27 2014.

VIOTTI, R.; VIGLIANO, C.; LOCOCO, B.; BERTOCCHI, G. *et al.* Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. **Ann Intern Med**, 144, n. 10, p. 724-734, May 16 2006.

WASSERMAN, K.; HANSEN, J.; SUE, D. Y.; STRINGER, W. *et al.* **Principles of exercise testing and interpretation: Including pathophysiology and clinical applications: Fifth edition.** 2011. 1-592 p.

ZINGALES, B. Trypanosoma cruzi genetic diversity: Something new for something known about Chagas disease manifestations, serodiagnosis and drug sensitivity. **Acta Trop**, 184, p. 38-52, Aug 2018.

ZINGALES, B.; MILES, M. A.; CAMPBELL, D. A.; TIBAYRENC, M. *et al.* The revised Trypanosoma cruzi subspecific nomenclature: rationale, epidemiological relevance and research applications. **Infect Genet Evol**, 12, n. 2, p. 240-253, Mar 2012.

## ANEXO A – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

CEUA

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

**CERTIFICADO**

Certificamos que o projeto intitulado "Avaliação dos efeitos do treinamento físico aeróbico em modelo experimental de cardiomiopatia chagásica crônica", protocolo do CEUA: 229/2019 sob a responsabilidade de Luciano Fonseca Lemos de Oliveira 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) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899 de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, em reunião de 18/11/2019.

Vigência da Autorização	18/11/2019 a 17/11/2024
Finalidade	Pesquisa
*Espécie/linhagem	Hamster / Hamster Sírios
Nº de animais	22
Peso/Idade	100g / 12(semanas)
Sexo	feminino
Origem	ANILAB – Animais de Laboratório Criação e Comércio Ltda – EPP
*Espécie/linhagem	Hamster / Hamster Sírio
Nº de animais	22
Peso/Idade	100g / 12(semanas)
Sexo	feminino
Origem	ANILAB – Animais de Laboratório Criação e Comércio Ltda – EPP
*Espécie/linhagem	Hamster / Hamster Sírio
Nº de animais	13
Peso/Idade	100g / 12(semanas)
Sexo	feminino
Origem	ANILAB – Animais de Laboratório Criação e Comércio Ltda – EPP
*Espécie/linhagem	Hamster / Hamster Sírio
Nº de animais	13
Peso/Idade	100g / 12(semanas)
Sexo	feminino
Origem	ANILAB – Animais de Laboratório Criação e Comércio Ltda – EPP

## Considerações posteriores:

18/11/2019	Aprovado na reunião do dia 18/11/2019. Validade: 18/11/2019 à 17/11/2024
------------	--

Belo Horizonte, 24/11/2019.

Atenciosamente,

Sistema Solicite CEUA UFMG  
[https://aplicativos.ufmg.br/solicite\\_ceua/](https://aplicativos.ufmg.br/solicite_ceua/)

Universidade Federal de Minas Gerais  
Avenida Antônio Carlos, 6627 – Campus Pampulha  
Unidade Administrativa II – 2º Andar, Sala 2005  
31270-901 – Belo Horizonte, MG – Brasil  
Telefone: (31) 3409-4516  
[www.ufmg.br/bioetica/ceua](http://www.ufmg.br/bioetica/ceua) - [cetea@prpq.ufmg.br](mailto:cetea@prpq.ufmg.br)



## APÊNDICE A – MINICURRÍCULO

### **IDENTIFICAÇÃO**

**Identificação:** Thayrine Rosa Damasceno

**Contato:** thayrinedamasceno@ufmg.br / thayrinedamasceno@gmail.com

**Lattes ID:** <http://lattes.cnpq.br/9476960745847945>

**Orcid ID:** <https://orcid.org/0000-0002-3442-9193>

### **FORMAÇÃO ACADÊMICA/ TITULAÇÃO**

**2020–Atual:** Mestrado em andamento em Ciências da Reabilitação na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). **Título:** Avaliação dos efeitos do treinamento físico aeróbico nos parâmetros cardíacos e na capacidade funcional em modelo experimental de cardiomiopatia chagásica crônica. **Orientador:** Luciano Fonseca Lemos de Oliveira. **Coorientadora:** Denise Mayumi Tanaka.

**2021–2022:** Especialização em Fisioterapia em Terapia Intensiva Adulto na Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR). **Título:** Caso Clínico em Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). Carga Horária: 375h.

**2010-2018:** Bacharelado em Fisioterapia pela Universidade Federal do Pará (UFPA) com período sanduíche na *Università Degli Studi di Milano* (UNIMI, Itália) em 2014-2015. **Título:** Avaliação fisioterapêutica na fase tardia da lesão por escarpelamento em mulheres da região amazônica. **Orientadora:** Keila de Nazaré Madureira Batista. Obs.: Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, Brasil.

### **FORMAÇÃO COMPLEMENTAR**

**2023** – Curso de extensão online em fisiologia clínica do exercício. Carga horária: 60 horas. Grupo Central da Reabilitação.

**2022** - Curso teórico-prático de capacitação em espirometria para fisioterapeutas. Carga horária: 20h. Instituto Mineiro de Educação Continuada em Saúde, IMECS, Brasil.

**2022** - III Curso de Fisiologia Cardiovascular. Carga horária: 4h. Hospital e Maternidade São Cristóvão, HMSC, Brasil.

**2022** - Curso de ECG para Fisioterapeutas – II edição. Carga horária: 20 h. Ministrado pelos professores Francisco Tiago Oliveira de Oliveira e Vinicius Afonso Gomes.

**2022** - Curso Interação Coração Pulmão na Ventilação Mecânica. Carga horária: 4h. Physio Cursos SP, PHYSIO CURSOS, Brasil.

**2022** - Curso de Atualização on-line: Reabilitação Cardiovascular do Neonato ao Adulto. Carga horária: 3h. Associação Brasil. Fisiot. Cardiorrespiratória e Fisiot. Terap. Intensiva, ASSOBRAFIR, Brasil.

### **PROJETOS DE PESQUISA**

**2020–Atual:** Avaliação dos efeitos do treinamento físico aeróbico em modelo experimental de cardiomiopatia chagásica crônica. Coordenador: Prof. Dr. Luciano Fonseca Lemos de Oliveira. Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

### **PROJETOS DE EXTENSÃO**

**2021-2022:** Reabilitação cardiopulmonar da criança e do adolescente. Coordenadores: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Fernanda de Cordoba Lanza e Prof. Dr. Luciano Fonseca Lemos de Oliveira. Carga horária semanal: 8 horas. Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

### **EXPERIÊNCIA PROFISSIONAL**

**2022-2022:** Projeto 28998 – FAPEMIG/ FUNDEP/EEFFTO. Presença de hiperinsuflação dinâmica em adolescentes com fibrose cística moderada a grave após Shuttle Walking Test modificado e Play Test e seu impacto na participação e qualidade de vida. Coordenação/orientação: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Fernanda de Cordoba Lanza. **Vínculo:** Bolsista. Bolsa de Desenvolvimento em Ciência, Tecnologia e Inovação (BDCTI), na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). **Função:** apoio em atividades de pesquisa, desenvolvimento tecnológico ou inovação relacionadas com as atividades do projeto. **Outras informações:** Projeto de mestrado da discente Alexânia Dumbá de Oliveira.

### **COORIENTAÇÃO CONCLUÍDA DE ALUNO DE GRADUAÇÃO**

**2022 – 2022: Discentes:** Enrico de Francisco Magnani e Suelen Cristina Silva de Oliveira. **Título:** Relevância das alterações miocárdicas na capacidade funcional em pacientes com insuficiência cardíaca chagásica. 2022. **Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Fisioterapia)** - Universidade Federal de Minas Gerais. **Orientador:** Luciano Fonseca Lemos de Oliveira. **Coorientadora:** Thayrine Rosa Damasceno.

### **PREMIAÇÕES**

**2022:** 1º Place in the Best Scientific Initiation - Poster category. Is a non-invasive method for ECG and HRV assessment capable to detect ventricular dysfunction and sympathetic denervation? OLIVEIRA, R.D.B.; TANAKA, D.M.; DAMASCENO, T.R.; FABRÍCIO, C.G.; RESENDE, A.A.; CARVALHO, E.E.V.; GONÇALVES, D.A.P.; MAGNANI, E.F.; SOUZA, M.D.; SIMÕES, M.V.; OLIVEIRA, L.F.L. **77th Brazilian Congress of Cardiology and 2022 World Congress of Cardiology.**

**2022: 2º lugar na área estudos em modelos animais, na categoria pôster temático - Repercussões cardiovasculares promovidas pelo treinamento físico aeróbico em hamsters sírios com cardiomiopatia chagásica crônica. DAMASCENO, T.R.; OLIVEIRA, R.D.B.; TANAKA, D.M.; CABEZA, J.M.; FABRÍCIO, C.G.; GONÇALVES, D.A.P.; OLIVEIRA, L.F.L. SIMÕES, M.V. XX Simpósio Internacional de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva- SIFR 2022.**

## **PRODUÇÕES**

### **Artigos completos publicados em periódicos**

1. Almeida ILGI, Oliveira LFL, Figueiredo PHS, Oliveira RDB, **Damasceno TR**, Silva WT, Oliveira LFF, Ávila MR, Lima VP, Lages ATC, Mediano MFF, Rocha MOC, Costa HS. The health-related quality of life in patients with Chagas disease: the state of the art. Rev Soc Bras Med Trop. 2022 Mar 14;55:e0657. doi: 10.1590/0037-8682-0657-2021. PMID: 35293550; PMCID: PMC8932319.

### **Capítulos de livros publicados**

1. OLIVEIRA, L. F. L.; PEREIRA, J. M.; **DAMASCENO, T. R.**. Fisioterapia Cardiovascular. In: Fernanda de Córdoba Lanza; Hércules Ribeiro Leite; Renan Alves Resende. (Org.). Questões Comentadas em Fisioterapia. 1ªed.: Medbook, 2021, v. 1, p. 219-224. 2.

### **Resumos publicados em anais de congressos**

1. **DAMASCENO, T. R.**; MAGNANI, E. F.; OLIVEIRA, R. D. B. ; PEREIRA, J. M. ; TANAKA, D. M. ; SOUZA, M. D. ; CABEZA, J. M. ; FABRICIO, C. G. ; RESENDE, A. A. ; GONCALVES, D. A. P. ; SIMOES, M. V. ; OLIVEIRA, L. F. L. . Association of myocardial changes with functional capacity and effects of aerobic physical training in syrian hamsters with chronic Chagas cardiomyopathy. In: 77th Brazilian Congress of Cardiology and 2022 World Congress of Cardiology, 2022, Rio de Janeiro. Abstracts from the World Congress of Cardiology/Brazilian Congress of Cardiology 2022. Global Heart. 2022; X(X): X, 2022. p. 682-682.

2. MAGNANI, E. F.; PEREIRA, J. M.; PEREIRA, D. A. G.; OLIVEIRA, R. D. B.; **DAMASCENO, T. R.**; OLIVEIRA, S. C. S.; TANAKA, D. M.; CARVALHO, E. E. V.; CRESCENCIO, J. C.; AZEVEDO, E. R.; SIMOES, M. V.; OLIVEIRA, L. F. L.. Relevance of myocardial changes in functional capacity in patients with chronic Chagas cardiomyopathy. In: 77th Brazilian Congress of Cardiology and 2022 World Congress of Cardiology, 2022, Rio de Janeiro. Abstracts from the World Congress of Cardiology/Brazilian Congress of Cardiology 2022. Global Heart. 2022; X(X): X, 2022. p. 1171-1171.

3. OLIVEIRA, R. D. B. ; TANAKA, D. M. ; **DAMASCENO, T. R.** ; FABRICIO, C. G. ; RESENDE, A. A. ; CARVALHO, E. E. V. ; GONCALVES, D. A. P. ; MAGNANI, E. F. ; SOUZA, M. D. ; SIMOES, M. V. ; OLIVEIRA, L. F. L. . Is a non-invasive method for ECG and HRV assessment capable to detect ventricular dysfunction and sympathetic denervation?. In: 77th Brazilian Congress of Cardiology and 2022 World Congress of Cardiology, 2022, Rio de Janeiro. Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Abstracts presented at the 77th Brazilian Congress of Cardiology and 2022 World Congress of Cardiology, 2022. v. 119. p. 30-30.

**4. DAMASCENO, T. R.;** MAGNANI, E. F. ; TANAKA, D. M. ; CABEZA, J. M. ; BAYAO, G. V. ; GONCALVES, D. A. P. ; SIMOES, M. V. ; OLIVEIRA, L. F. L. . A perfusão, função e morfologia miocárdica influenciam a capacidade de exercício máximo em modelo experimental de cardiomiopatia chagásica crônica. In: XX SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE FISIOTERAPIA CARDIORRESPIRATÓRIA E FISIOTERAPIA EM TERAPIA INTENSIVA (XX SIFR 2022), 2022, Florianópolis/SC.

**5. DAMASCENO, T. R.;** OLIVEIRA, R. D. B. ; TANAKA, D. M. ; CABEZA, J. M. ; FABRICIO, C. G. ; GONCALVES, D. A. P. ; OLIVEIRA, L. F. L. ; SIMOES, M. V. . Repercussões cardiovasculares promovidas pelo treinamento físico aeróbico em hamsters sírios com cardiomiopatia chagásica crônica. In: XX SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE FISIOTERAPIA CARDIORRESPIRATÓRIA E FISIOTERAPIA EM TERAPIA INTENSIVA (XX SIFR 2022), 2022, Florianópolis/SC.

### **Apresentações de trabalho**

**1. DAMASCENO, T. R.;** MAGNANI, E. F.; OLIVEIRA, R. D. B.; PEREIRA, J. M.; TANAKA, D. M.; SOUZA, M. D.; CABEZA, J. M.; FABRICIO, C. G.; RESENDE, A. A.; GONCALVES, D. A. P.; SIMOES, M. V.; OLIVEIRA, L. F. L.. Association of myocardial changes with functional capacity and effects of aerobic physical training in syrian hamsters with chronic Chagas cardiomyopathy. 2022.

**2. MAGNANI, E. F.;** PEREIRA, J. M.; PEREIRA, D. A. G.; OLIVEIRA, R. D. B.; **DAMASCENO, T. R.;** OLIVEIRA, S. C. S.; TANAKA, D. M.; CARVALHO, E. E. V.; CRESCENCIO, J. C.; AZEVEDO, E. R.; SIMOES, M. V.; OLIVEIRA, L. F. L.. Relevance of myocardial changes in functional capacity in patients with chronic Chagas cardiomyopathy. 2022.

**3. OLIVEIRA, R. D. B.;** TANAKA, D. M.; **DAMASCENO, T. R.;** FABRICIO, C. G.; RESENDE, A. A.; CARVALHO, E. E. V.; GONCALVES, D. A. P.; MAGNANI, E. F.; SOUZA, M. D.; SIMOES, M. V.; OLIVEIRA, L. F. L.. Is a non-invasive method for ECG and HRV assessment capable to detect ventricular dysfunction and sympathetic denervation?. 2022.

**4. DAMASCENO, T. R.;** MAGNANI, E. F.; TANAKA, D. M.; CABEZA, J. M.; BAYAO, G. V.; GONCALVES, D. A. P.; SIMOES, M. V.; OLIVEIRA, L. F. L.. A perfusão, função e morfologia miocárdica influenciam a capacidade de exercício máximo em modelo experimental de cardiomiopatia chagásica crônica. 2022.

**5. DAMASCENO, T. R.;** OLIVEIRA, RAFAEL DIAS DE BRITO; TANAKA, D. M.; CABEZA, J. M.; FABRICIO, C. G.; GONCALVES, D. A. P.; OLIVEIRA, L. F. L.; SIMOES, M. V.. Repercussões cardiovasculares promovidas pelo treinamento físico aeróbico em hamsters sírios com cardiomiopatia chagásica crônica. 2022.

**6. MAGNANI, E.;** OLIVEIRA, R. D. B.; BAYAO, G. V.; **DAMASCENO, T. R.;** VIEIRA, T. S.; GONCALVES, D. A. P.; OLIVEIRA, L. F. L.. Correlação entre capacidade funcional, perfusão, função e morfologia cardíaca em modelo experimental de cardiomiopatia chagásica crônica. 2021.

**7. OLIVEIRA, R. D. B.;** MAGNANI, E. F.; BAYAO, G. V.; **DAMASCENO, T. R.;** VIEIRA, T. S.; GONCALVES, D. A. P.; OLIVEIRA, L. F. L.. Efeitos do treinamento físico aeróbico na

perfusão, capacidade funcional, função e morfologia ventricular em modelo experimental de cardiomiopatia chagásica crônica. 2021.

**8.** BATISTA, K. B.; GOMES, A. C. N.; RODRIGUES, D. X.; SCALDAFERRI, M. E. F.; OLIVEIRA, A. D.; PEREIRA, J. M.; SILVA, L. C. G.; SANTOS, T. V.; **DAMASCENO, T. R.**; SOARES, B. A.; OLIVEIRA, L. F. L.; LANZA, F. C.. Comparação da pontuação da PEM-CY (Participation and Environment Measure? Children And Youth) respondidos pelos responsáveis e pelas crianças e adolescentes com doença pulmonar crônica, 2021.

**9.** BATISTA, K. B.; MATTA, I. G. T.; GOMES, A. C. N.; RODRIGUES, D. X.; SCALDAFERRI, M. E. F.; OLIVEIRA, A. D.; PEREIRA, J. M.; SILVA, L. C. G.; SANTOS, T. V.; **DAMASCENO, T. R.**; SOARES, B. A.; OLIVEIRA, L. F. L.; LANZA, F. C.. Correlação entre o Shuttle Test modificado, o Participation and Environment Measure ? Children and Youth (PEM-CY) e o Pediatric Quality of Life Inventory (PEDS-QL). 2021.

**10.** GOMES, A. C. N.; RODRIGUES, D. X.; MATTA, I. G. T.; BATISTA, K. B.; SCALDAFERRI, M. E. F.; OLIVEIRA, A. D.; PEREIRA, J. M.; SILVA, L. C. G.; SANTOS, T. V.; **DAMASCENO, T. R.**; SOARES, B. A.; LANZA, F. C.; OLIVEIRA, L. F. L.. A volta híbrida de um projeto de reabilitação cardiopulmonar em crianças e adolescentes. 2021.

## **EVENTOS**

1. 77th Brazilian Congress of Cardiology and 2022 World Congress of Cardiology. 2022. (Congresso).

2. I Simpósio SMC-DERC-SBC- Ergometria Reabilitação Cardiovascular Medicina Nuclear e Cardiologia do Esporte. 2022. (Simpósio).

3. I Jornada Mineira de Atualização em Fisioterapia Cardiorrespiratória e em Terapia Intensiva. 2022. (Jornada)

4. XX Simpósio Internacional de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva (XX SIFR 2022). (Simpósio)

5. XXVI Simpósio Brasileiro de Fisiologia Cardiovascular. 2022. (Simpósio).