



**INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES**  
**Autarquia Associada à Universidade de São Paulo**

**Vitamina D e a inflamação sistêmica avaliada pela proteína C reativa, em  
pacientes com doença de Chagas em Araguaína - Tocantins**

**VALERIA RITA CORRÊA**

**Tese apresentada como parte dos  
requisitos para obtenção do Grau de  
Doutor em Ciências na Área  
de Tecnologia Nuclear - Aplicações**

**Orientador:  
Prof. Dr. Patrick Jack Spencer**

**São Paulo  
2022**

**INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES**  
**Autarquia associada à Universidade de São Paulo**

**Vitamina D e a inflamação sistêmica avaliada pela proteína C reativa, em  
pacientes com doença de Chagas em Araguaína - Tocantins**

Versão Corrigida

Versão Original disponível no PEN

**VALERIA RITA CORRÊA**

Tese apresentada como parte dos  
requisitos para obtenção do Grau de  
Doutor em Ciências na Área de  
Tecnologia Nuclear – Aplicações

**Orientador:**

**Prof. Dr. Patrick Jack Spencer**

São Paulo

2022

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Como citar:

CORREA, Valéria R. Vitamina D e a inflamação sistêmica avaliada pela proteína C reativa, em pacientes com doença de Chagas em Araguaína - Tocantins. 2022. 171 p. Tese (Doutorado em Tecnologia Nuclear) Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN-CNEN/SP. São Paulo. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br>>. Acesso em: 03 nov. 2022.

Corrêa, Valéria R.

Vitamina D e a inflamação sistêmica avaliada pela proteína C reativa, em pacientes com doença de Chagas em Araguaína – Tocantins. Valéria Rita Corrêa. Orientador Prof. Dr.Patrick Jack Spencer. São Paulo. 2022.

171 p.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-graduação em Tecnologia Nuclear. Área de concentração Aplicações – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. Universidade de São Paulo.

1-Doença de Chagas,2- Vitamina D,3- Depressão, 4- Sistema imunológico, 5- PCR reativa, 5- Qualidade de vida.

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Autora: Valéria Rita Corrêa

Orientador: Prof. Dr. Patrick Jack Spencer

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em em Tecnologia Nuclear da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### Banca Examinadora

Prof. Dr.: \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr.: \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr.: \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr.: \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr.: \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Julgamento: \_\_\_\_\_

## DEDICATÓRIA



“Nós precisamos acabar com essa doença. Nos temos que cuidar dessa gente.”

João Carlos Pinto Dias, em homenagem a Carlos Chagas.

Simpósio Internacional da descoberta da Doença de Chagas. Rio de Janeiro, 8 de julho de 2009.

Há momentos na vida da gente que tudo parece tão distante...como um veleiro que se afasta da praia...até a hora que vemos só um ponto no oceano e finalmente ele some... Mas sabemos que ele não sumiu. Que ele continua lá. Nós que não conseguimos mais vê-lo...

A todos vocês que não consigo mais ver: Mamãe, Papai, Tio Milton e Tia Fernanda, Tia Aurélia, Tio Sidney, Tia Filuchia e Tio Antônio;

À minha grande inspiração para continuar: Nanci e todos que sei estarem na torcida desde sempre... Peia, Tereza...

## AGRADECIMENTOS

Chegando na etapa final.... sozinha jamais teria conseguido!

Ao Luis Fernando e a Paola (e Fellipe, por tabela) que não mediram esforços em me puxar para este final.

Agradeço ao meu orientador Patrick, que me adotou no meio do caminho e com quem sempre pude contar. Ao querido Heitor que me deixou louca várias vezes com mudanças e trocas do trabalho e que, com sua complicada “descomplicação”, me trouxe até aqui.

Paulinho, Martinha, Wellida, Carol, Marielly que me ajudaram neste trabalho, dispendiando suas tardes no ambulatório e em casa, para fazer os atendimentos e as planilhas loucas e cansativas.

À equipe do CAC (Centro de Alta Complexidade), em especial a Mariza, que sempre organizou os nossos atendimentos.

Ao Helvécio e sua equipe, sempre presente com o laboratório Analisys, com competência, disponibilidade e nunca deixando de acreditar no meu sonho.

Ao tiozinho do lanche, que colaborou com nossos pacientes.

*“Mesmo quando tudo parece desabar, cabe a mim decidir entre rir ou chorar, ir ou ficar, desistir ou lutar; porque descobri, no caminho incerto da vida, que o mais importante, é decidir!”*

*Cora Coralina*

## RESUMO

CORREA, Valéria R. ***Vitamina D e a inflamação sistêmica avaliada pela proteína C reativa, em pacientes com doença de Chagas em Araguaína - Tocantins. 2022.*** 171 p. Tese (Doutorado em Tecnologia Nuclear) Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN-CNEN/SP. São Paulo.

A doença de Chagas é bifásica, sendo os eventos imunológicos e a resposta inflamatória aguda que provavelmente irão determinar a evolução para forma crônica, indeterminada, cardíaca, digestiva ou mista, sendo o envolvimento cardíaco o mais grave. Muitos destes pacientes apresentam depressão. Na Amazônia brasileira ocorrem novas infecções, também pela transmissão oral e nos últimos anos, foram detectados vários casos de DC aguda além da transmissão oral do *T. cruzi* pelo palmito de babaçu, açaí, bacaba também a vetorial. A patogênese inclui processo inflamatório e a Proteína C reativa (PCR) é um marcador inflamatório, portanto é um marcador da evolução da DC. Sabemos que o estresse atua nos eixos hipotálamo-hipófise-adrenal e simpático-adrenal-medular, elevando o cortisol, reduzindo a imunidade celular, e aumentando a depressão. A Vitamina D é imunomodulador, interferindo na depressão e cardiopatia, aumentando a imunidade inata e regulando a imunidade adquirida. Existe uma correlação negativa da PCR e com sintomas depressivos, e estes, podem estar envolvidos com a evolução da doença, visto que a depressão está intimamente relacionada ao sistema imunológico. A existência de ferramentas diagnósticas para prever a evolução para cardiopatia chagásica crônica (CCC), como a evolução da PCR, poderiam reduzir a morbimortalidade, alertando para uma maior vigilância. O estudo realizado no ambulatório do Hospital Regional de Araguaína, Tocantins, pareou grupos regionais de 20 pacientes de cada forma da DC: indeterminada, leve e grave, comparados com grupos de sadios ou com outras doenças cardíacas. O estudo foi feito antes e após a administração de vitamina D, através de entrevistas, ECG, ECO, RX tórax, dosagem de PCR e Vitamina D, aplicação do Inventário de depressão de Beck (BDI) e qualidade de vida (SF-36). A caracterização dos grupos estudados, quanto a frequência de variáveis demográficas qualitativas, segmentadas em sexo, faixas etárias e etnias não apresentou diferenças entre os grupos. A dosagem de vitamina D também não apresentou alterações significativas entre os grupos. A PCR, encontrava mais elevada nos pacientes graves



( $p > 0,05$ ) e com outras patologias, e a reposição da vitamina D fez com que a PCR não tivesse muita alteração no grupo dos graves, sugerindo a hipótese da CCC, ter um componente fibrótico maior que inflamatório. A DC grave está relacionada à depressão pelos efeitos cognitivos ( $P > 0,05$ ), houve melhora na qualidade de vida (QV) com a reposição da vitamina D. O ECG e ECO estavam alterados em 95% dos pacientes graves e 75% das outras patologias, havendo redução de eventos relacionados à condução cardíaca, sem significância estatística. Há correlação da PCR elevada e fração de ejeção (FE) reduzida e redução da sintomatologia após suplementação de vitamina D, sem significado estatístico. O presente estudo na Região Norte é relevante e inédito por almejar uma correlação da resposta imunológica dos pacientes com DC, que apresentam insuficiência cardíaca, depressão/QV e da evolução da doença, associada à vitamina D, utilizando a PCR como ferramenta.

Palavras-chave: Depressão, Doença de Chagas, Proteína C reativa, Qualidade de vida, Sistema imunológico, Vitamina D.

## ABSTRACT

CORREA, Valéria R. ***Vitamin D and systemic inflammation assessed by C-reactive protein in patients with Chagas disease in Araguaína - Tocantins. 2022.*** 171 p. Tese (Doutorado em Tecnologia Nuclear) Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN-CNEN/SP. São Paulo.

Chagas disease is biphasic, and the immunological events and the inflammatory response of the acute phase are likely to determine the evolution to the chronic form; indeterminate, cardiac, digestive, or mixed, cardiac involvement being the most serious. Many patients experience depression. There are 6 to 8 million infected people in the world, with deaths and early retirements, only 1% receives treatment and approximately 7,000 dies annually, with high costs for the Brazilian Amazon, where new infections occur through oral transmission. cases of acute CD by oral transmission of *T. cruzi* through babassu palm, açai, bacaba and vector. The pathogenesis includes an inflammatory process and c-reactive protein (CRP) is an inflammatory marker, therefore a marker of the evolution of CD. Stress acts on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the sympathetic-adrenal-medullary axis, raising cortisol, which reduces cellular immunity, and increases depression. Vitamin D is an immunomodulator, interfering with depression and heart disease, increasing innate immunity, and regulating acquired immunity. There is a negative correlation between CRP and depressive symptoms, and these may be involved with the evolution of the disease since depression is closely related to the immune system. The existence of diagnostic tools to predict the evolution to chronic Chagas heart disease, such as the evolution of CRP, could reduce morbidity and mortality, prompting greater vigilance. The study carried out at the outpatient clinic of the Hospital Regional de Araguaína, Tocantins, paired regional groups of 20 patients with each form of CD: indeterminate, mild, and severe, compared with groups of healthy patients or those with other heart diseases. The study was carried out before and after the administration of vitamin D, through interviews, ECG, echocardiogram, chest X-ray, CRP and Vitamin D dosage, application of the Beck Depression Inventory (BDI) and quality of life (SF-36). The characterization of the studied groups, regarding the frequency of qualitative demographic variables, segmented by sex, age and ethnicity, did not show differences

between the groups. Vitamin D dosage did not show significant changes between groups. The number of patients was small with no significant impact, as there is great variability in the exam, preventing it from being possible to carry out a defined analysis of the study, due to the wide dispersion. ECG and echocardiogram were altered in 95% of critically ill patients and 75% of other pathologies, with a reduction in events related to cardiac conduction, without statistical significance. There is a correlation between high CRP and reduced EF and reduced symptoms after vitamin D supplementation, without statistical significance. The present study in the North Region is of real importance and unprecedented for aiming at a correlation of the immune response of patients with CD, who have heart failure, depression/quality of life and the evolution of the disease, associated with vitamin D, an immunomodulator, using the PCR as a tool.

Keyword: Chagas disease, Vitamin D, Depression, Immune System, c reactive protein, quality of life

## LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1 - Mudanças na mortalidade, prevalência e incidência por transmissão vetorial da doença de Chagas em 21 países endêmicos da América Latina, nos anos de 1990, 2000, 2006 e 2010 .....	41
Tabela 2 - Subescalas somáticos e cognitivo-afetivos .....	59
Tabela 3 - Semelhanças das vias IO&NS subjacentes à DC e à depressão .....	65
Tabela 4 - Ações da Vitamina D .....	77
Tabela 5 - Variáveis sociodemográficas dos indivíduos que constituíram a amostra do estudo .....	100
Tabela 6 - Relação: Grupo X nível de Vitamina D <30 .....	100
Tabela 7 - Índice de Massa Corporal .....	102
Tabela 8 - Escore médio de depressão entre os grupos .....	104
Tabela 9 - Classe funcional, nível de Vitamina D e Fração de Ejeção, HAS e DM .....	106
Tabela 10 - Comorbidades x Classe Funcional .....	107
Tabela 11 - Alterações nos exames complementares .....	108
Tabela 12 - Alterações no Eletrocardiograma .....	108
Tabela 13 - Alterações no Ecocardiograma .....	109
Tabela 14 - Alterações do RX .....	109
Tabela 15 - Sintomatologia pré e pós Vitamina D .....	110
Tabela 16 - Escore médio entre os grupos .....	113
Tabela 17 - Alterações do Eletrocardiograma .....	115
Tabela 18 - Alterações no Ecocardiograma .....	115
Tabela 19 - Alterações no RX .....	116

## LISTA DE GRÁFICO

	Página
Gráfico 1 - Metabolismo do triptofano .....	54

## LISTA DE QUADROS

	Página
Quadro 1 - Lista de alguns nomes vulgares pelos quais os triatomíneos são conhecidos em diferentes países .....	35
Quadro 2 - Resultado da vigilância entomológica da DC no Estado do Tocantins .....	36
Quadro 3 - Número de casos de DC aguda no Tocantins, notificados, entre 2007 e 2020 .....	36
Quadro 4 - Resultados da vigilância de casos de DCA, no período de 2017 a 2020 .....	43
Quadro 5 - Número de casos de DCA, notificados, no Tocantins entre 2007 e 2020 .....	44
Quadro 6 - Classificação clínica da disfunção de ventrículo esquerdo na cardiopatia da DC .....	49
Quadro 7 - Estadiamento do comprometimento miocárdico na cardiopatia chagásica crônica .....	50
Quadro 8 - Diferenciação da imunidade não específica e específica .....	74
Quadro 9 - Os principais estudos ViDA, VITAL e D2D .....	82
Quadro 10 - Cálculo dos scores de domínios de qualidade de vida usando o questionário SF-36 .....	118

## LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1 - Carlos Chagas no seu laboratório em Manguinhos - FIOCRUZ .....	28
Figura 2 - Cerâmica INCA pré-colombiana com edema unilateral na pálpebra muito sugestivo do sinal de romanã .....	31
Figura 3 - Ocorrência e distribuição dos triatomíneos de importância epidemiológica - município de residência de captura e ano de notificação, 2012 e 2016 .....	32
Figura 4 - Representação esquemática das formas de <i>T. Cruzi</i> .....	34
Figura 5 - Distribuição de espécies de triatomíneos de relevância epidemiológica .....	35
Figura 6 - Tripomastigotas circulantes (a), pseudocistos de amastigotas (b), fibrose (c), hipertrofia miocárdica e dilatação com trombos no ápice (d), na cardiopatia chagásica crônica .....	38
Figura 7 - Fluxograma esquemático do ciclo de transmissão de <i>T. Cruzi</i> . .....	39
Figura 8 - Evolução clínica da Doença de Chagas .....	47
Figura 9 - Patogênese da Cardiopatia Chagásica Crônica .....	48
Figura 10 - Esquema que resume as vias compartilhadas do estresse inflamatório, oxidativo e nitrosativo (IO&NS) subjacentes aos sintomas depressivos na doença de Chagas e na depressão .....	64
Figura 11 - Modelo imunorregulatório na Doença de Chagas Crônica Indeterminada e Cardíaca .....	76
Figura 12 - Vitamina D e imunorregulação .....	78
Figura 13 - Metabolismo da Vitamina D .....	79
Figura 14 - Resposta immune ao stress .....	83
Figura 15 - Dispersão da Vitamina D nos grupos estudados .....	101
Figura 16 - Dosagem de PCR .....	102
Figura 17 - Índice de Massa Corporal e Déficit de Vitamina D .....	103

Figura 18-A - Escore de Beck .....	105
Figura 18-B - Aspectos cognitivos .....	105
Figura 18-C - Aspectos somáticos .....	105
Figura 19 - PCR e Fração de Ejeção .....	106
Figura 20 - PCR pré e pós Vitamina D .....	112
Figura 21 - Antes e Após a suplementação de Vitamina D .....	112
Figura 22-A - BDI Geral .....	114
Figura 22-B - BDI Aspectos somáticos .....	114
Figura 22-C - BDI Aspectos cognitivos .....	114
Figura 23-A - Capacidade Funcional .....	118
Figura 23-B - Aspecto Físico .....	118
Figura 23-C - Dor .....	119
Figura 23-D - Saúde .....	119
Figura 23-E - Vitalidade .....	119
Figura 23-F - Social .....	119
Figura 23-G - Emocional .....	119
Figura 23-H - Mental .....	119



## LISTA DE ABREVIATURAS E /OU SIGLAS

25(OH)D	25-hidroxiVitamina D
3-HK	3-hidroxicinurenina
5-HT	Serotonina
APA	<i>American Psychiatric Association</i>
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BAV	Bloqueio Átrio Ventricular
BDI	Inventário de Depressão de Beck
BRD	Bloqueio de Ramo Direito
CCC	Cardiopatía Chagásica Crônica
CCDC	Cardiomiopatia Crônica da Doença de Chagas
CID-10	Classificação Internacional das Doenças
DC	Doença de Chagas
DCA	Doença de Chagas Aguda
DCC	Doença de Chagas Crônica
DCV	Doença Cardiovascular
DM	Diabetes Mellitus
DNDi	Drugs for Neglected Diseases
DNSP	Departamento Nacional de Saúde Pública
DSM-IV	Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais
ECG	Eletrocardiograma
ECO	Ecocardiograma
FE	Fração de Ejeção
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HBAE	Hemibloqueio Anterior Esquerdo
HHA	Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
HHA	Hipotálamo-Pituitária-Adrenal
HPA	hipotálamo-hipófise-adrenal
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IBD	Inventário Beck de Depressão
IC	Insuficiência cardíaca
IDO	Indoleamina 2,3-dioxigenase

IgA	Imunoglobulina A
IgM	Imunoglobulina M
IL-	Interleucina
IMC	Índice de massa Corporal
INF $\gamma$	Interferon- gama
iNOS	Óxido nítrico sintase induzível
KYNA	Ácido quinurênico
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LPS	Lipopolissacarídeos
MDA	Malondialdeído
MLNs	Linfonodos Mesentéricos
MS	Ministério da Saúde
NAD	Nicotinamida adenina dinucleotídeo
<i>NK</i>	<i>Natural killer</i>
O&NS	Estresse Oxidativo e Nitrosativo
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína C Reativa
PCR-US	Proteína C-reativa ultrassensível
PTH	Paratormônio
QV	Qualidade de Vida
RNS	Espécies reativas de nitrogênio
ROS	Espécies reativas de oxigênio
RX	Radiografia
SAM	Simpático-adrenal-medular
SF-36	<i>Short-Form Health Survey</i>
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SM	Síndrome Metabólica
SNC	Sistema Nervoso Central
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SRA	Sistema Renina-angiotensina
<i>T. cruzi</i>	<i>Trypanosoma cruzi</i>
<i>T. infestans</i>	<i>Triatoma infestans</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TDO	Triptofano 2,3-dioxigenase
TLR2	Receptores toll-like 2
TLR4	Receptores toll-like 4
TNF	Fator de necrose tumoral
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$
Treg	Células T reguladoras
TRYCATs	Produtos do metabolismo do Triptofano
UVB	Raios Ultravioleta B
VDR	Receptor de Vitamina D
VE	Ventrículo Esquerdo

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	22
<b>1.1</b>	<b>Objetivos</b> .....	25
<b>1.2</b>	<b>Justificativa</b> .....	26
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	28
<b>2.1</b>	<b>Doença de Chagas</b> .....	28
2.1.1	Histórico .....	28
2.1.2	<i>Trypanossoma Cruzi</i> / Triatomíneo .....	32
2.1.3	Contaminação .....	37
2.1.4	Epidemiologia .....	41
2.1.5	A doença .....	44
2.1.6	Diagnóstico .....	46
2.1.7	Patogênese .....	48
2.1.8	Aspectos psicossomáticos da Doença de Chagas .....	50
<b>2.2</b>	<b>Depressão</b> .....	52
2.2.1	Etiologia .....	53
2.2.2	Classificação .....	55
2.2.3	Diagnóstico .....	57
2.2.4	Depressão e a Doença de Chagas.....	59
2.2.4.1	Depressão e Doença Cardiovascular na Doença de Chagas .....	63
2.2.5	Microbiota Intestinal e Inflamação na Depressão e na Doença de Chagas .....	63
<b>2.3</b>	<b>Comprometimento do Sistema Nervoso Central na Doença de Chagas</b> .....	65
<b>2.4</b>	<b>Qualidade de Vida</b> .....	68
2.4.1	Avaliação da Qualidade de Vida .....	69
2.4.2	Significado e interpretação dos resultados do SF-36 .....	69
2.4.3	Associação entre Doença de Chagas, Depressão e Qualidade de Vida .....	72
<b>2.5</b>	<b>Sistema Imune</b> .....	74
<b>2.6</b>	<b>Vitamina D</b> .....	79
2.6.1	Vitamina D e o Coração .....	81

2.6.2	Vitamina D, Qualidade de Vida e Depressão .....	82
2.6.3	Vitamina D e Obesidade .....	84
2.6.4	Vitamina D e o Sistema Imune .....	86
<b>2.7</b>	<b>Proteína C Reativa .....</b>	<b>87</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>89</b>
<b>3.1</b>	<b>Metodologia da Pesquisa .....</b>	<b>89</b>
3.1.1	Grupo de estudo – sujeitos .....	90
3.1.2	Critérios de inclusão para os grupos de estudo .....	90
3.1.3	Critérios de Exclusão .....	91
3.1.4	Coleta de dados .....	91
3.1.5	Indicadores de acompanhamento .....	92
3.1.6	Tabulação e análise dos dados/ estatística .....	93
<b>3.2</b>	<b>Amostra e dados clínicos e cardiológicos .....</b>	<b>94</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS GERAIS .....</b>	<b>99</b>
<b>4.1</b>	<b>1ª Etapa – Objetivo .....</b>	<b>99</b>
4.1.1	Resultados .....	99
4.1.1.1	Demografia e dados étnicos .....	99
4.1.1.2	Vitamina D .....	100
4.1.1.3	Proteína C .....	101
4.1.1.4	Índice de Massa Corporal .....	102
4.1.1.5	Depressão .....	103
4.1.1.6	Doença Cardiovascular - Insuficiência Cardíaca .....	105
4.1.1.7	Exames Complementares .....	107
<b>4.2</b>	<b>2ª Etapa – Objetivo .....</b>	<b>109</b>
4.2.1	Resultados .....	110
4.2.1.1	Proteína C Reativa .....	111
4.2.1.2	Vitamina D .....	112
4.2.1.3	Depressão .....	113
4.2.1.4	Exames Complementares .....	114
<b>4.3</b>	<b>3ª Etapa – Objetivo .....</b>	<b>116</b>
4.3.1	Resultados .....	117
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>120</b>
<b>5.1</b>	<b>Discussão – 1ª Etapa .....</b>	<b>121</b>

<b>5.2</b>	<b>Discussão – 2ª Etapa .....</b>	<b>125</b>
<b>5.3</b>	<b>Discussão – 3ª Etapa .....</b>	<b>129</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>130</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>134</b>
	<b>ANEXOS .....</b>	<b>157</b>
	<b>Anexo 1 – Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida - SF-36 .....</b>	<b>158</b>
	<b>Anexo 2 – Parecer Consubstanciado do CEP .....</b>	<b>164</b>
	<b>APÊNDICE .....</b>	<b>167</b>
	<b>Apêndice – TCLE .....</b>	<b>168</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Doença de Chagas (DC) aguda apresentou mudanças no quadro epidemiológico, ressurgindo em um cenário não habitual, relacionado com a forma de transmissão. Atualmente, a transmissão por via oral envolvendo alimentos contaminados é a principal via de infecção humana (SOUSA et al., 2016), visto que após meados do século passado, quando as campanhas de erradicação da malária com deposição de inseticida interromperam a transmissão vetorial na maior parte do Brasil (SILVEIRA E DIAS, 2011). Portanto, o cenário tradicional de transmissão vetorial intradomiciliar, majoritário desde a descoberta da doença e responsável por dezenas de milhares de casos ocorridos anualmente, cedeu lugar principalmente para transmissão oral (DIAS et al., 2016; LIDANI, 2019; SOARES; COSTA; MESQUITA, 2006; SANTOS, 2020).

O açaí, a bacaba e o palmito de babaçu, por serem plantas hospedeiras, representam uma combinação de abrigo, recurso alimentar, desenvolvimento e procriação de triatomíneos (MASSARO; REZENDE; CAMARGO, 2008) e associados aos hábitos dietéticos peculiares do Norte do Brasil, como sua ingestão e a preparação artesanal, podem levar à contaminação, caso haja em seu processamento, barbeiros infectados por *T. cruzi*, podendo causar a Doença de Chagas Aguda (DCA) (ARAÚJO, 2013; PACHECO et al., 2021; VIVAS et al., 2021), o que pode levar a quadro mais severo (SOUZA et al., 2016). A região amazônica brasileira, até então considerada não endêmica, vem apresentando índices preocupantes de ocorrência média de 20 a 30 casos agudos anuais, com taxas de letalidade variando de 4 a 5% (PINTO et al., 2007).

Conforme Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), no Estado do Tocantins, foram diagnosticados 57 casos agudos recentes de DC (FIGUEIREDO, WALTER e ALVES, 2018) e no ambulatório em estudo, foram acompanhados mais de 180 pacientes crônicos. Vale ressaltar que estes só passaram a ser notificados a partir de 2020, o que se faz perder a noção quantitativa do problema (BRASIL, 2020).

A infecção recente é rara nas demais regiões brasileiras, onde existe pouca transmissão vetorial ou oral e os casos oriundos de outros estados, caracterizam a Doença de Chagas Crônica (DCC). Na atenção primária não há distinção entre os pacientes emigrados com doença crônica ou pacientes recentes, e estas populações coexistem no Tocantins, portanto elas compõem a amostra estudada.

Acredita-se que a resposta inflamatória da fase aguda determinará a evolução da doença para forma crônica: indeterminada, cardíaca ou digestiva, bem como o comprometimento neuropsíquico (DUTRA, 2009). Sabe-se que fenômenos depressivos são frequentes na evolução da DC (MARCHI, 2011).

A atuação do estresse sob o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e do eixo simpático-adrenal-medular (SAM) elevam o cortisol e resultam em reduções na imunidade celular, além da hiperatividade do eixo HPA ser achado consistente na depressão maior (JURUENA et al., 2004). Existem vários estudos que correlacionam as baixas concentrações de vitamina D com sintomas depressivos (DANA-ALAMDARI, 2015), e que afetam a QV (CHIU, 2000). O predomínio de sintomas de tristeza, alterações psicomotoras e de sono, redução do grau de concentração, variação de peso corporal e perda de energia podem ocorrer na depressão, são acompanhados por ativação das respostas imuno inflamatórias (ARAÚJO et al., 2000) que podem estar relacionadas à fisiopatologia da depressão (MARCHI, 2011; MOTA et al., 2006). Há evidências de uma relação entre depressão e sistema imune, o que poderia relacioná-la com a evolução da doença em suas diversas formas, alterando também a QV, avaliada pelo questionário de QV SF-36 (ALCINO et al., 1993; MOTA et al., 2006).

A DC ou tripanossomíase americana é problema socioeconômico na América Latina (PÉREZ-MOLINA; MOLINA, 2018).

Conforme informações do DNDi (*Drugs for neglected diseases*) dos 10 milhões das pessoas infectadas; menos de 10% das pessoas infectadas são diagnosticadas, 33% delas apresentam danos cardíacos e 70 milhões de pessoas estão em risco. Apenas 1% recebe tratamento e aproximadamente 7.000 morrem anualmente (CAVALCANTE et al., 2019). Tem alta morbimortalidade e custo elevado, determinando mortes prematuras e aposentadorias precoces, sendo que 1/3 dos pacientes infectados poderão desenvolver cardiopatia chagásica crônica (CCC), com início clinicamente silencioso. O envolvimento cardíaco é progressivo e é o mais



grave, podendo se expressar por distúrbios de condução miocárdica, arritmias, insuficiência cardíaca (IC) e morte súbita (OLIVEIRA JUNIOR, 2019), além de apresentar alterações psicossomáticas, como a depressão (MOTA et al., 2006; HUEB, LOUREIRO, 2005; SILVA, 2021)

A vitamina D, por apresentar efeitos antagônicos ao do cortisol, poderia ser uma eventual terapia no contexto da resposta inflamatória (ROONEY et al., 2019) e a proteína C reativa (PCR), um marcador sensível da resposta inflamatória, que pode ser dosado por exames laboratoriais para avaliar este eventual efeito terapêutico (MARCHI, 2011).

No Tocantins, existem pacientes com DC com infecção recente, devido a transmissão oral e vetorial, e pacientes crônicos, ambos com fenômenos depressivos. A gravidade da inflamação pode ser avaliada pela PCR e o estadiamento cardiológico, evidenciando comprometimento cardíaco. A suplementação com vitamina D melhora a depressão e a imunidade (MARQUES et al., 2010). Há também correlação das baixas concentrações de vitamina D com sintomas depressivos (DANA-ALAMDARI, 2015), alterando a QV.

O objetivo desta pesquisa foi estudar a DC no Tocantins procurando estabelecer a relação entre gravidade da doença, presença ou não de depressão, QV, nível plasmático de vitamina D e PCR, correlacionando estes achados com a evolução clínica ou prognóstico para intensificar a vigilância nos pacientes quanto à evolução da enfermidade.

Analisar a população de pacientes com forma recente e ou leve, tentando detectar gatilhos que possam mostrar um processo da DC em atividade é importante na tentativa de atuarmos na evolução da DC, tanto com ferramentas diagnósticas e prognósticas, quanto com intervenção terapêutica.

O estudo foi dividido em 3 etapas:

1ª- Mostrar a epidemiologia deste grupo de pacientes, a relação entre a PCR, vitamina D, depressão e exames complementares;

2ª - Avaliar o comportamento dos grupos após reposição da vitamina D; e

3ª – Quantificar a melhora da QV após reposição da vitamina D.

## 1.1 Objetivos

### Objetivo Geral

1ª etapa – Mostrar, por coorte transversal, o perfil epidemiológico da DC no Tocantins, acompanhados no nosso centro, com ênfase na relação entre a gravidade da doença, IMC, depressão, exames complementares e níveis séricos de vitamina D e de PCR, em suas várias formas clínicas.

2ª etapa – Avaliar as alterações da suplementação da vitamina D nos 5 grupos, correlacionando PCR e estágio da DC, sintomatologia, Fração de ejeção (FE), Vitamina D, exames complementares e depressão.

3ª etapa – Quantificar a melhora da QV após reposição da vitamina D.

### Objetivos Específicos

- Correlacionar os níveis séricos de PCR na cardiopatia chagásica crônica, e outras verificando a existência de correlação entre atividade da doença e cronicidade com níveis de PCR;
- Determinar a concentração de 25-hidroxivitamina D em pacientes com DC forma cardíaca nos estágios indeterminado, leve e grave da DC e outras cardiopatias, bem como no paciente sadio, em Araguaína –TO;
- Avaliar a PCR antes e após 12 semanas de suplementação de Vitamina D destes pacientes;
- Quantificar a participação da Vitamina D na melhora da depressão, QV, antes e após reposição por 12 semanas de vitamina D e comparar a QV nos mesmos pacientes;
- Correlacionar a função cardíaca destes pacientes antes e após reposição por 12 semanas de vitamina D em Araguaína –TO;
- Avaliar a autopercepção a respeito da QV, e identificar os domínios e as facetas significativas da QV: Q36 e mensurar os níveis de intensidade dos sintomas depressivos, com o uso do BDI – Inventário de Depressão de Beck.

## 1.2 Justificativa

Após analisar, em um estudo prévio, a epidemiologia da DC em Araguaína no Tocantins, foi constatado o risco da DC se tornar endêmica na Região Amazônica, visto estar relacionada à intensa migração de pessoas de áreas endêmicas, carregando parasitos e vetores já adaptados ou pela adaptação de vetores e animais silvestres, infectados com o *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) ao domicílio humano, em consequência do desflorestamento incontrolado na região, além da invasão das casas por triatomíneos silvestres adultos (que vivem em palmeiras próximas) atraídos pela luz (a maioria infectada pelo *T. cruzi*).

Em 1990, a prevalência de pessoas contaminadas era estimada em 18 milhões. Em 2005, após as estratégias que visaram o controle de vetores e transmissão, ocorreu um declínio significativo, hoje estimado em 6 milhões.

Ainda são constatados número crescente de casos agudos da enfermidade de Chagas que tem sido descritos praticamente em toda região amazônica, alguns deles em surtos epidêmicos atribuídos a transmissão oral através de alimentos contaminados (sucos de frutas, carne mal-cozida de animais silvestres e outros alimentos contaminados), sendo que em Araguaína/TO, no último quadriênio (2017 – 2021), foram notificados 25 casos de DCA.

Os eventos imunológicos e a resposta inflamatória da fase aguda provavelmente determinarão a evolução da doença para forma crônica, indeterminada, cardíaca, digestiva ou mista.

A depressão é frequente na DC, e pode estar relacionada com o sistema imune, e a vitamina D que é um imunomodulador, apresenta efeitos antagônicos ao cortisol e pode interferir na depressão e na evolução da doença cardíaca. A PCR é um marcador inflamatório, podendo ser utilizado para acompanhamento da progressão da DC.

Mais recentemente tem sido proposto que partículas lipídicas podem ativar o sistema complemento e modular a resposta inflamatória, sendo que estudos envolvendo perfil lipídico e reguladores inflamatórios podem ser uma ferramenta eficaz para prever o comprometimento cardíaco, visto que a desregulação do perfil lipídico pode contribuir para o desenvolvimento de dislipidemia ou aterosclerose.

As doenças inflamatórias crônicas que promovem distúrbios metabólicos como a DC devem, portanto, ser acompanhadas clinicamente para o risco aterogênico.

Embora já tenha sido exaustivamente estudada, o exato mecanismo envolvido na fisiopatogenia da DC ainda não foi elucidado. Não existe marcador laboratorial capaz de indicar quais pacientes evoluirão da forma indeterminada para as sintomáticas, tornando-se imprescindível a definição de grupos de risco, passíveis de intervenção terapêutica precoce, bem como a identificação de elementos prognósticos e novas medidas terapêuticas.

Considerando a gravidade das manifestações clínicas da DCC, particularmente da cardiopatia chagásica, que afeta significativamente a QV dos pacientes e onera de maneira expressiva o sistema de saúde, o presente estudo poderá contribuir para o desenho de novas estratégias de diagnóstico evolutivo, tratamento, de modo a alterar o desfecho clínico da doença, podendo ser útil no acompanhamento dos pacientes, auxiliando na prevenção de complicações próprias da doença e contribuindo tanto na melhoria de QV dos pacientes como diminuindo custos com saúde pública.

O estudo em questão é de real importância e inédito por almejar uma correlação da resposta imunológica dos pacientes que apresentam alterações da QV, depressão, e da evolução dos mesmos para as fases crônicas indeterminada ou a crônica grave da doença (associada a avaliação da função cardíaca), com a reposição de vitamina D, já que esta age como imunomodulador, e sendo a PCR um marcador inflamatório, avaliar a resposta inflamatória para acompanhamento da progressão da DC e sua resposta a reposição de vitamina D.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Doença de Chagas

#### 2.1.1 Histórico

A DC, uma doença endêmica, foi descoberta há mais de 100 anos pelo sanitarista Carlos Ribeiro Justiniano Chagas e assim nomeada em sua homenagem (Figura 1). Em homenagem a Oswaldo Cruz, Carlos Chagas designou o agente etiológico da DC, o protozoário hemoflagelado, intracelular (pertencente à Ordem *Kinetoplastida* e Família *Trypanosomatidae*), como *Trypanossoma cruzi* (LIDANI, 2019).

Figura 1 – Carlos Chagas no seu laboratório em Manguinhos - FIOCRUZ



FONTE: Arquivos do Instituto Oswaldo Cruz.

Carlos Chagas, foi o primeiro pesquisador que estudou o parasito, seu ciclo evolutivo, o seu vetor e reservatórios, a fase aguda da doença, sua epidemiologia, o diagnóstico parasitológico (gota espessa) evidenciando às autoridades a importância médica e social da doença (LIDANI, 2019).

Conforme relato da Revista da vacina: Carlos Chagas nasceu a 9 de julho de 1878, na Fazenda do Bom Retiro, interior do estado de Minas Gerais. Aos oito anos, foi matriculado no Colégio São Luís, internato dirigido por jesuítas e localizado em Itu, interior de São Paulo. Em maio de 1888, ao ouvir boatos sobre escravos que estariam depredando fazendas, Chagas, preocupado com a família, abandonou o colégio e foi ao encontro de sua mãe. A atitude do rapaz foi mal interpretada pelos jesuítas e ele foi expulso do Colégio São Luís. O menino foi estudar no Colégio São Francisco, em São João Del Rey, interior de Minas. Ali demonstrou interesse pelas ciências, especialmente por história natural, botânica e zoologia. Uma pessoa que teve papel decisivo em sua vida foi seu tio Carlos, que o incentivou a ser médico, contrariando o desejo de Dona Mariana, que queria que ele seguisse a profissão de engenheiro. Em 1897, Chagas ingressou na Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, onde duas personalidades foram essenciais à sua formação: Miguel Couto e Francisco Farjado. Com o primeiro, aprendeu a prática da clínica médica, mantendo estreita relação de amizade, que levaria o estudante de Medicina ao encontro com Oswaldo Cruz, seu futuro orientador. Com Francisco Farjado, Chagas estudou doenças tropicais, em especial a malária, tema que seria aprofundado em pesquisas realizadas no Instituto de Manguinhos. Em 1903, após ter defendido sua tese de doutoramento, Chagas foi convidado a integrar o quadro de pesquisadores do Instituto dirigido por Oswaldo Cruz. No entanto, em 1904, o jovem médico preferiu trabalhar com a clínica médica, no Hospital de Jurujuba, destinado ao isolamento de vítimas da malária. No mesmo ano, casou-se com Íris Lobo com quem teve dois filhos, Evandro Chagas e Carlos Chagas Filho. Em 1905, Chagas recebeu a missão de controlar a epidemia de malária em Itatinga, interior de São Paulo. A campanha de profilaxia anti-amarílica, dirigida pelo jovem pesquisador, conseguiu em pouco tempo controlar o surto no estado. Em fins de 1907, Carlos Chagas viajou para Lassance, norte de Minas, onde a malária devastou o acampamento dos trabalhadores da E. F. Central do Brasil. Instalou sua “casa” e seu “laboratório” em um vagão de trem. Ali, pesquisou os insetos hematófagos – barbeiros – alojados nas paredes de pau-a-pique das

moradias. Encontrou neles um novo parasito, que chamou de *T. cruzi*, em homenagem a Oswaldo Cruz. Nesta atividade, Chagas conheceu os insetos que coabitavam as moradias da população humilde e que sugavam seu sangue à noite, conhecidos por "barbeiros". Naquele mesmo ano, detectou a presença de novos protozoários no intestino dos "barbeiros" e formulou a hipótese de que estivessem relacionados à doença misteriosa que afligia a população da região, com sintomas diversos, predominantemente cardíacos. Finalmente, em 1909, ele examinou uma criança, chamada Berenice, que apresentava febre, edemas e ingurgitação linfática generalizada. No seu sangue encontrou os protozoários que observara no intestino de "barbeiros" no ano anterior, descobrindo, assim, uma nova doença, que denominou Tripanosomíase americana. Em agosto de 1909, Chagas publicou, no primeiro volume das Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, um extenso e muito bem redigido artigo, onde relata a morfologia e o ciclo de vida do tripanosoma (GARCIA, 2009)

Com a morte de Oswaldo Cruz em 1917, Chagas foi convidado a assumir a direção do Instituto de Manguinhos. No ano seguinte, chefiou a campanha contra a epidemia de gripe espanhola, que assolava o Rio de Janeiro. Sua incansável atuação na luta contra a enfermidade pesaria decisivamente na escolha de seu nome para dirigir a reforma dos serviços de saúde pública do país a partir de 1919. Designado chefe do Departamento Nacional de Saúde Pública (DNSP), criou diversos serviços especializados de saúde, como os de higiene infantil, Combate às Endemias Rurais, Combate à Tuberculose, à hanseníase, às doenças venéreas. Criou ainda escolas de enfermagem e estabeleceu a formação de médicos sanitaristas. Em 1925 foi nomeado professor da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro. Lá, criou a cadeira de moléstias tropicais e estabeleceu as bases do estudo de higiene em nosso país. Além disso, Carlos Chagas representou o Brasil em vários comitês internacionais, principalmente como membro permanente do Comitê de Higiene da Liga das Nações. Carlos Chagas faleceu em 8 de novembro de 1934, vítima de morte súbita (KROPP et al., 2000).

A infecção pelo *T. cruzi* já é muito antiga e remonta da época pré-colombiana, pois o ciclo silvestre da DC surgiu focalmente em diferentes áreas do continente americano e foi disseminada por migrações internas. Existem evidências que logo nos primórdios da habitação humana da América do Sul ocorria infecção pelo *T. cruzi*. Em análises de múmias de Chinchorros há 9.000 anos, encontradas no

deserto do Atacama no Chile, e utilizando técnicas de análise de DNA do parasita, encontraram evidências de que a infecção em seres humanos já ocorria nestas populações nômades, com rotas entre o mar e as montanhas, que datam 7050 anos A.C e 2500-5000 anos A.C, respectivamente (NUNES et al., 2017).

Conforme relato de PRATA et al. (2011), existem algumas cerâmicas pré-colombianas datadas dos séculos 13 a 16, onde as figuras humanas apresentam um edema unilateral na pálpebra muito sugestivo do sinal de Romaña (Figura 2).

A história moderna da doença começa em 1908 quando o higienista e bacteriologista brasileiro Carlos Chagas, durante uma campanha antimalária, na construção de linha férrea no estado de Minas Gerais, encontrou insetos de grandes dimensões que sugavam sangue. Estes insetos viviam em grande quantidade nas habitações humanas, e picavam as pessoas durante a noite preferencialmente no rosto enquanto dormiam. Carlos Chagas dissecou diversos destes insetos e encontrou inúmeros tripanossomas no intestino grosso, que chamou de "*Trypanossoma Cruzi*" em homenagem a Oswaldo Cruz. Provocou a infecção em animais de laboratório (saguís), sem ainda saber o tipo de doença, e somente dois anos após o exame de uma menina de dois anos com quadro febril, hepatoesplenomegalia e adenomegalias, chegou à conclusão final. Os parasitas, semelhantes aos encontrados na infecção experimental em saguis, foram encontrados na corrente sanguínea desta paciente, descrevendo então, com detalhes a doença, que levou em homenagem o seu nome (NUNES et al., 2017).

Figura 2 - Cerâmica INCA pré-colombiana com um edema unilateral na pálpebra muito sugestivo do sinal de romanã



FONTE: PRATA et al. (2011).



### 2.1.2 *Trypanosoma cruzi* / Triatomíneo

A tripanossomíase americana ou doença de Chagas é uma enfermidade infecciosa e parasitária, que apresenta como o agente causador o *T. cruzi*, que parasita mamíferos e tem como hospedeiros os invertebrados. Existem diversas formas do vetor de espécie de hematófagos da família *Reduviidae* conhecidos como barbeiros e diferentes formas do vetor apresentada no ciclo mais nem todas são infectantes para o homem (NEVES, 2011).

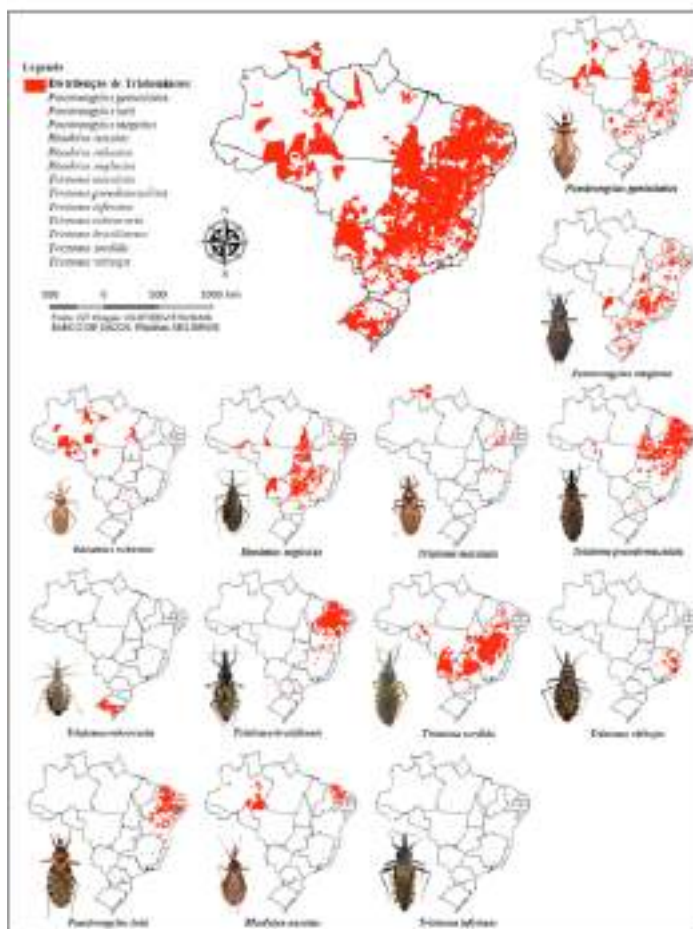
O *T. Cruzii* pertence ao filo Sarcomatigophora e subfilo *Mastigophora* da família *Trypanosomatidae*. O *T. cruzi* e a doença foram descobertas e descritas pelo médico brasileiro Carlos Chagas (1878 - 1934), em Minas Gerais, em um mico (*Callithrix Penicillata*), no qual observou um hemoflagelado denominado de *Trypanosoma minasense*, uma espécie exclusiva de micos, considerada não patogênica, e ao estudar o barbeiro, descobriu a espécie que causava a DC, assim como o modo de transmissão, o vetor, e descreveu o quadro clínico (BRASIL, 2012).

Os triatomíneos são os parasitas responsáveis pela a transmissão vetorial da doença de Chagas. São insetos hematófagos que pertencem aos gêneros *Rhodnius*, *Panstrongylus* e *Triatoma* que, quando contaminados, possuem em seu organismo o *T. cruzi* que é o agente causador da doença (GALVÃO, 2014).

#### **Distribuição das espécies de triatomíneos no território nacional**

Dentre as 68 espécies de triatomíneos com ocorrência no território brasileiro, para a série histórica analisada, foram registrados três gêneros e 13 espécies de importância epidemiológica: *Panstrongylus geniculatus*, *Panstrongylus lutzi*, *Panstrongylus megistus*, *Rhodnius nasutus*, *Rhodnius neglectus*, *Rhodnius robustus*, *Triatoma maculata*, *Triatoma pseudomaculata*, *Triatoma infestans*, *Triatoma rubrovaria*, *Triatoma brasiliensis*, *Triatoma sordida* e *Triatoma vitticeps* apresentadas na Figura 3.

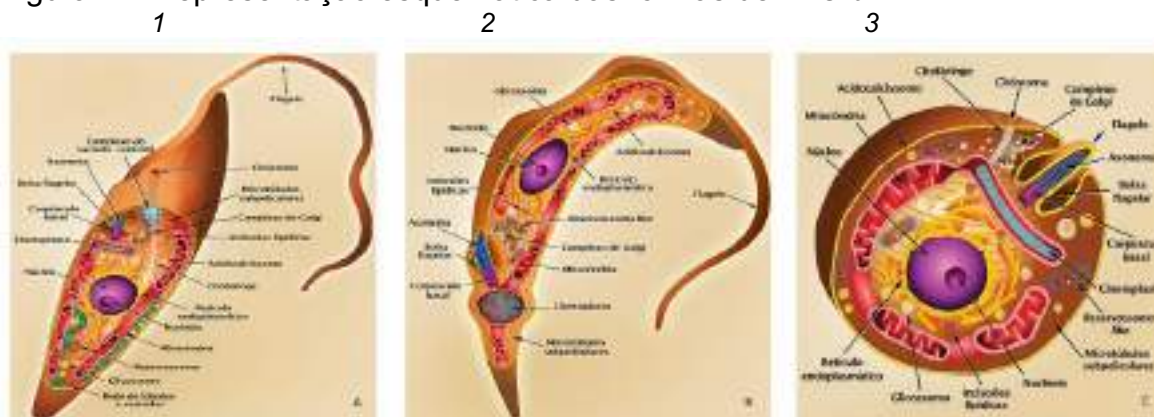
Figura 3 - Ocorrência e distribuição dos triatomíneos de importância epidemiológica, segundo município de residência de captura e ano de notificação, 2012 e 2016



Fonte: CGDT/DEVIT/SVS/MS. Atualizado em dezembro/2016.

O *T. cruzi*, apresenta-se sob as seguintes formas durante seu ciclo evolutivo (Figura 4):

- 1) epimastigota (forma proliferativa encontrada no intestino do hospedeiro invertebrado);
- 2) tripomastigota (forma infectante originada de amastigotas no hospedeiro vertebrado; e de epimastigotas no trato digestivo do hospedeiro invertebrado).
- 3) amastigota (forma proliferativa encontrada dentro das células hospedeiras vertebradas).

Figura 4 – Representação esquemática das formas de *T. Cruzi*

FONTE: <http://chagas.fiocruz.br/organizacao-estrutural>.

O “barbeiro”, “chupão”, “fincão”, “chupanças”, “bicudos” ou “procotós” (Quadro 1) um inseto hematófago é o vetor da DC, um inseto hematófago. *Existem cerca de 140 espécies do vetor, e sendo perigo potencial como vetores da doença os seguintes gêneros: Dipetalogaster; Eratyrys; Meccus; Panstrongylus; Rhodnius e Triatoma.* No caso do Brasil, entre as 62 espécies distribuídas nos espaços intradomicílio e peridomicílio, destacam-se: *Panstrongylus geniculatus, Panstrongylus lutzi, Panstrongylus megistus, Rhodnius nasutus, Rhodnius neglectus, Rhodnius robustus, Rhodnius pictipes, Triatoma infestans, Triatoma brasiliensis, Triatoma maculata, Triatoma pseudomaculata, Triatoma rubrovaria, Triatoma rubrofasciata, Triatoma sordida, Triatoma vitticeps e Cavernicola pilosa* (GOURBIÈRE et al., 2008; COURA, 2015; SINAN /ATDCh, SESAU -TO).

Quadro 1 – Lista de alguns nomes vulgares pelos quais os triatomíneos são conhecidos em diferentes países

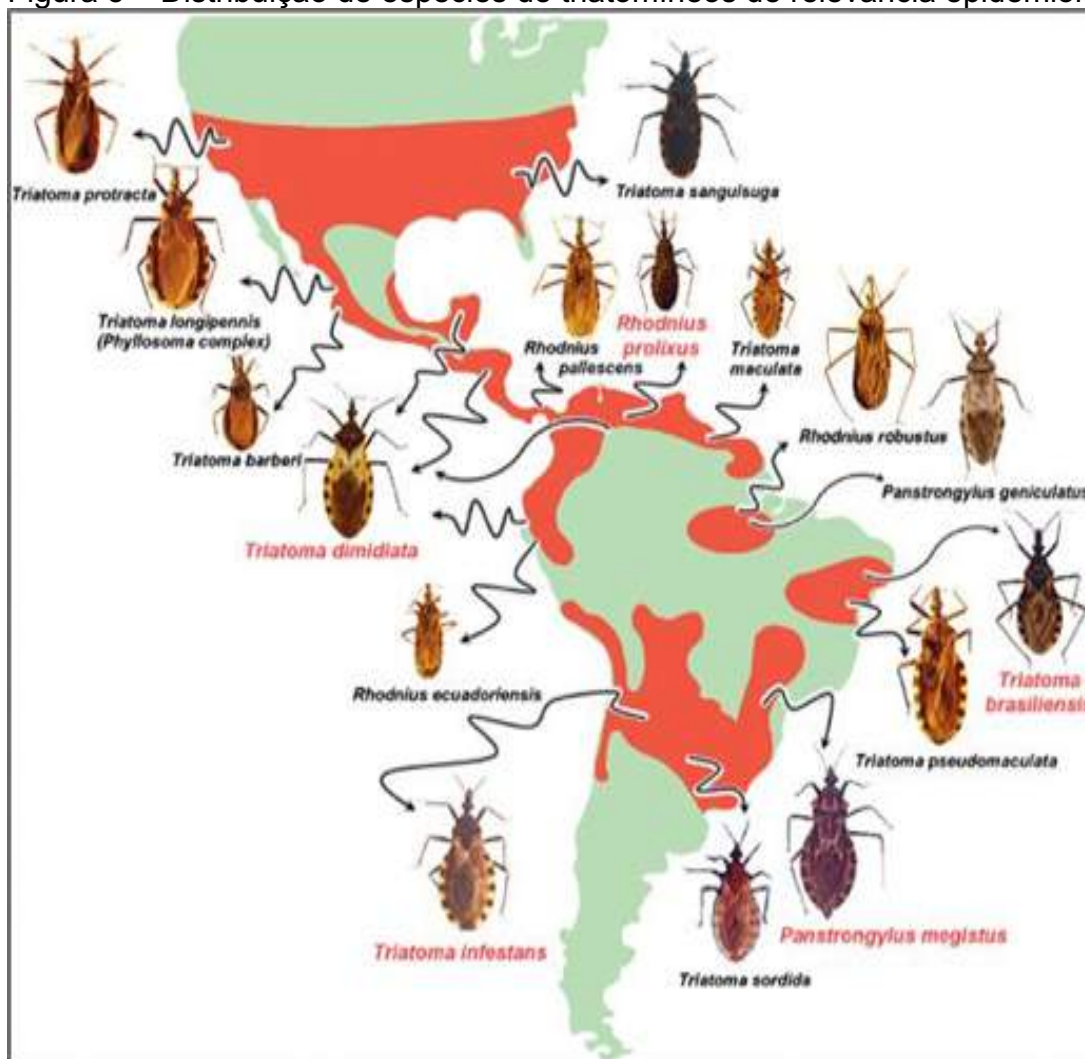
Nome vulgar	País
BARBEIRO; BICHÔ DE PAREDE; BICIMO; CHUPÃO; FINCÃO; PROCOTÓ; VUM-VUM	Brasil
BLOOD-SUCKING CONE NOSE; KISSING-BUG	Estados Unidos
CHINCHORRO	Equador
CHINCHA-VOLADORA	México
CHIPO	Colômbia, Venezuela
CHUPÓN	Venezuela
VINCHUCA*	Argentina, Bolívia, Chile, Paraguai, Uruguai

\* Este nome é originário do povo inca, significando “o que cai por terra; o que vem de cima”, lembrando que estes insetos são comumente encontrados nos telhados de palha das habitações.

Fonte: ARAÚJO (2000).

Quanto à distribuição geográfica dos triatomíneos, as áreas vermelhas indicam a localização das espécies; enquanto as destacadas em vermelho são consideradas os vetores mais importantes do parasito (Figura 5).

Figura 5 – Distribuição de espécies de triatomíneos de relevância epidemiológica



FONTE: GOURBIÈRE et al. (2008).

## No Tocantins

No Estado do Tocantins o Programa de Vigilância, Prevenção e Controle da DC possui uma estrutura operacional que permite realizar, através de seus 139 municípios, ações estratégicas pactuadas em instrumentos de gestão pública estadual e municipal; estas ações permitem o conhecimento do comportamento do vetor, suas relações com o homem e os diferentes graus de risco para haver transmissão do *T. cruzi* no ambiente domiciliar.

No último quadriênio (2017 – 2021) foram capturadas, identificadas e examinadas 14 espécies de triatomíneos pertencentes a cinco gêneros diferentes do inseto vetor da DC (Quadro 2). O número de indivíduos que foram capturados, devidamente identificados e examinados, seus respectivos índices de infecção

natural, de colonização e de dispersão de cada espécie são indicadores de risco que revelam as condições indispensáveis para haver transmissão domiciliar da doença no Tocantins e justificam os 25 casos de Doença de Chagas Aguda – DCA ocorridos no estado e que foram devidamente notificados, investigados e tratados conforme os protocolos estabelecidos pelo Ministério da Saúde- Brasil (Quadro 3).

Quadro 2 - Resultado da vigilância entomológica da DC no Estado do Tocantins

Resultados da vigilância entomológica da doença de Chagas quanto ao número de triatomíneos capturados pelos municípios do Estado do Tocantins – 2017 a 2020																
GÊNERO E ESPÉCIE	Nº total de triatomíneos capturados				Infecção natural %				Colonização %				Dispersão (nº de municípios)			
	2017	2018	2019	2020	2017	2018	2019	2020	2017	2018	2019	2020	2017	2018	2019	2020
<i>Triatoma sordida</i>	2.489	1.935	2.041	1.745	1%	1%	1%	2%	44%	47%	49%	46%	15	16	14	13
<i>Triatoma pseudomaculata</i>	76	62	84	40	9%	6%	12%	18%	3%	2%	5%	6%	36	33	42	24
<i>Triatoma brasiliensis</i>	0	12	8	4	0%	25%	0%	0%	0%	0%	17%	0%	0	2	3	2
<i>Triatoma costalimai</i>	76	67	56	25	30%	16%	13%	36%	12%	11%	7%	6%	5	3	5	5
<i>Triatoma jatai</i>	0	1	1	2	0%	0%	0%	50%	0%	0%	0%	0%	0	1	1	2
<i>Panstrongylus geniculatus</i>	579	463	588	352	18%	19%	18%	24%	0,2%	0%	0,2%	0	94	92	105	80
<i>Panstrongylus megistus</i>	10	3	2	3	10%	0%	0%	0%	50%	0%	50%	33%	2	1	2	3
<i>Panstrongylus lignarius</i>	30	13	15	11	23%	46%	27%	45%	0%	0%	0%	0%	19	10	14	10
<i>Panstrongylus diasi</i>	30	37	40	35	3%	19%	8%	3%	0%	0%	0%	0%	20	20	19	22
<i>Rhodnius neglectus</i>	413	359	425	230	12%	15%	24%	27%	0,6%	0,7%	0,3%	1%	100	77	83	55
<i>Rhodnius pictipes</i>	617	564	811	549	24%	26%	36%	38%	0,2%	0,5%	1%	0,7%	55	50	63	57
<i>Rhodnius robustus</i>	142	125	152	107	25%	27%	34%	37%	0%	0%	0%	0%	24	23	21	19
<i>Eratyrus mucronatus</i>	3	3	8	2	33%	0%	25%	0%	0%	0%	0%	0%	3	3	5	2
<i>Cavernicola pilosa</i>	0	0	3	1	0%	0%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	0	0	3	1

FONTE: SINAN / ATDCh, SESAU – TO.

Quadro 3 – Número de casos de DC aguda no Tocantins, notificados, entre 2007 e 2020

Ano	Nº de casos	Município de ocorrência	Forma de transmissão
2017	0	Nenhum município	-
2018	17	Araguaína, Aparecida do Rio Negro, Colinas do TO	vetorial e oral
2019	8	Araguaína, São Bento do TO	oral e não definida
2020	0	Nenhum município	-

FONTE: SINAN / ATDCh, SESAU – TO.

Conclui-se que o programa estadual vem alcançando de maneira contínua e permanente, bons resultados quanto à qualidade e fortalecimento das ações de

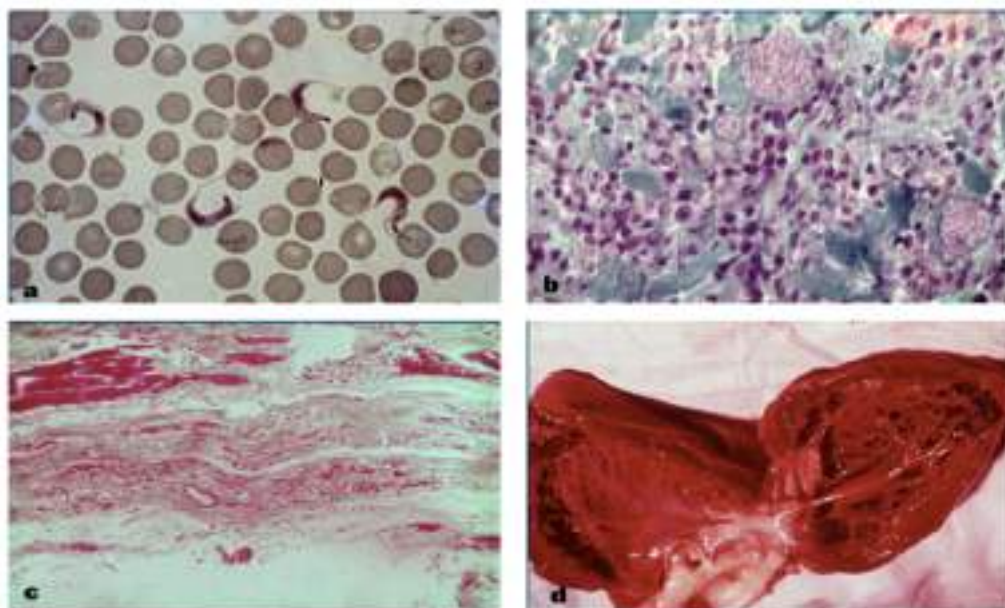
vigilância, prevenção e controle da DC, em seus vários enlaces epidemiológicos na relação homem/ambiente/vetor infectado pelo *T. cruzi*.

### 2.1.3 A contaminação

Os determinantes da DC provêm da quantidade de parasitos na infecção inicial, das formas infectantes na inoculação inicial (número de tripomastigotas), da linhagem do *T. cruzi* inoculado; as reinfecções, a qualidade das cepas e clones, os receptores clone históricos específicos do hospedeiro; e a resposta imune inicial do paciente (COURA, 2010).

Os parasitas depositados na pele lesada ou na mucosa estimulam uma reação inflamatória local, o chagoma de inoculação. Como a picada do barbeiro é mais frequente na face, pode ocorrer a tumefação das pálpebras, conhecida como sinal de Romaña (FRAGATA, 2021) com resposta fisio-muscular. Os tripomastigotas circulantes captados pelos macrófagos são transportados para o fígado, baço, gânglios linfáticos e músculos esqueléticos e cardíacos, formando pseudocistos de amastigotas. Com o desmembramento dos pseudocistos no miocárdio, ocorre miocardite aguda. Isto é mediado por células TCD4 + e TCD8 + e interleucinas, especialmente IL2 e IL4. A reação inflamatória leva à destruição celular, muscular e neuronal, e é mantida pela presença do *T. cruzi* ou seus fragmentos e pelo DNA do parasita, com reação de hipersensibilidade tardia, dilatação da microcirculação e fibrose, induzindo a dilatação crônica cardiomiopatia, arritmias, disperiastase, megaesôfago e megacólon (HIGUCHI, 1999; ANDRADE, 1999; COURA, 2007). A figura 6 mostra os tripomastigotas circulantes (a), pseudocistos de amastigotas (b), fibrose (c), hipertrofia miocárdica e dilatação com trombos no ápice (d), na CCC.

Figura 6 - Tripomastigotas circulantes (a), pseudocistos de amastigotas (b), fibrose (c), hipertrofia miocárdica e dilatação com trombos no ápice (d), na cardiopatia chagásica crônica

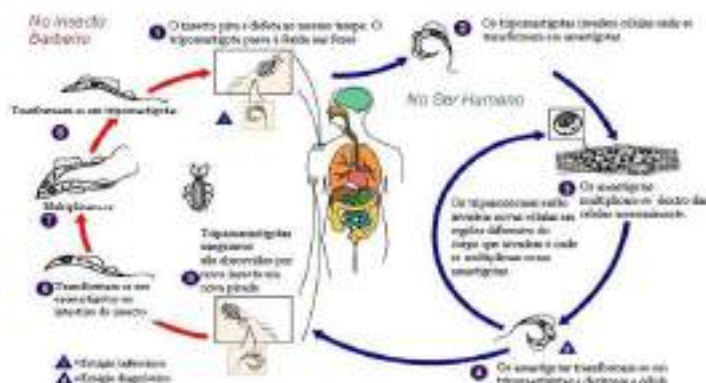


FONTE: Coura e Borges-Pereira / Acta Tropica 115 (2010)5–13.

O *T. cruzi* tem a capacidade de infectar praticamente qualquer tipo de célula, mas principalmente macrófagos, fibroblastos e células epiteliais (LIEKE et al., 2006), e envolve, obrigatoriamente, passagens através de hospedeiros vertebrados e vetores invertebrados (triatomíneo) (LIDANI et al., 2017).

A contaminação vetorial ocorre no momento do repasto sanguíneo do triatomíneo quando este elimina juntamente com suas fezes e urina as formas tripomastigotas metacíclicas, que penetram no hospedeiro através das mucosas, ao coçar a região da picada ou em escoriações pré-existentes, bem como na mucosa ocular. No hospedeiro vertebrado, os tripomastigotas metacíclicos se diferenciam em formas amastigotas no interior das células nucleadas. Em um processo posterior de diferenciação, há o aparecimento de formas tripomastigotas, que são liberadas para a circulação sanguínea, após o rompimento das células hospedeiras e que podem infectar novas células ou serem ingeridas pelo inseto vetor, dando assim continuidade ao ciclo (Figura 7) (LIDANI et al., 2017)

Figura 7 – Fluxograma esquemático do ciclo de transmissão de *T. Cruzi*



Fonte: <https://www.cdc.gov/dpdx>.

A contaminação vertical, ou congênita pode ocorrer levando a morte do concepto prematuramente, o que dificulta a avaliação na manutenção de endemia (OLIVEIRA, 2010).

As rotas da contaminação têm um papel importante em países não endêmicos e uma importância crescente em áreas endêmicas. Estima-se que a taxa de transmissão de mãe para filho seja de 4 a 7% (variação de 3,9-5,6%) e que essa taxa poderia ser maior em países endêmicos do que em países não endêmicos (5% vs 27%). O principal determinante biológico da transmissão congênita é a parasitemia materna, que pode chegar a 31% quando o *T. cruzi* é detectável pela PCR, embora a transmissão também seja possível quando a PCR é negativa. Por outro lado, uma resposta imune celular efetiva ao *T. cruzi* parece ter um papel relevante nas infecções congênitas. A exposição sustentada ao vetor está associada à diminuição da parasitemia e transmissão congênita, provavelmente porque a exposição frequente a vetores infectados induz uma resposta imune Th1 que supera a polarização Th2 induzida pela gravidez menos efetiva (COURA e ALBAJAR-VIÑAS, 2010).

COURA (1997), considerou a transmissão oral para o homem um mecanismo primário, envolvendo microepidemias de DCA relacionados à ingestão de alimentos contaminados, associados com o consumo de açaí contaminado (*Euterpe oleracea*) fruto da palmeiras-palmito (geralmente encontrado nas imediações das casas ou perto de áreas florestais) e tem merecido atenção, já que no Brasil existem mais de 60 espécies de triatomíneos identificados, sendo a maioria silvestre.

Na Amazônia foram encontradas 18 espécies de triatomíneos, das quais, 10 foram infectadas com *T. cruzi*. O açaí, babaçu, bem como a Bacaba, plantas



originárias da região amazônica e da mata Atlântica, são encontrados em grande quantidade em Araguaína e redondezas e por serem plantas hospedeira, representam uma combinação de abrigo, recurso alimentar, desenvolvimento e procriação de triatomíneos (MASSARO, REZENDE e CAMARGO, 2008).

Nos últimos anos, as mudanças ambientais, especialmente o desmatamento, afetaram o comportamento tanto dos vetores quanto dos reservatórios de *T. cruzi*. Os vetores migraram para novas áreas, gerando uma nova forma de transmissão oral devido à proximidade de locais de manipulação de alimentos, levando à contaminação. A transmissão oral pode estar associada principalmente ao consumo de bebidas feitas de frutas, água ou vegetais contaminados com fezes de triatomíneos, ou mesmo com o parasita completo ou secreções de mamíferos infectados e pode estar associada ao consumo de carne de animais infectados malcozido, ou sangue de alguns reservatórios do parasita, como o tatu.

Desta forma, a transmissão oral da doença tem sido observada em diferentes estados brasileiros como a Bahia, Ceará, Piauí, Santa Catarina e São Paulo e com maior frequência de casos e surtos registrados nos Estados da Amazônia Legal: Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Amapá, Pará e Tocantins (OPAS, 2009).

Até 2004, a contaminação oral relacionada ao consumo de alimentos era pouco conhecida ou investigada, apesar de notificada pelo Ministério da Saúde do Brasil. Na região Norte ocorreram microepidemias de DCA, com ocorrência média de 20 a 30 casos agudos anuais, com taxas de letalidade variando de 4 a 5%, e foram associadas ao consumo de açaí contaminados (*Euterpe oleracea*), fruto da palmeiras -palmito (geralmente encontrado nas imediações das casas ou perto de áreas florestais) bacaba, (*Oenocarpus bacaba*) Palmeira perenifolia (LORENZI, 2009) seja pela contaminação dos frutos ou da própria polpa, por meio dos insetos vetores, os triatomíneos, conhecidos como barbeiros (BARBOSA, 2010), e tem merecido atenção.

A região amazônica brasileira, até então considerada não endêmica, vem apresentando índices preocupantes. O estado do Tocantins possui 139 municípios e população de mais de um milhão de habitantes localizado na Amazônia Legal. Nos últimos anos foram notificados, investigados e tratados vários casos de DC aguda por transmissão oral do *T. cruzi* através do palmito de babaçu, açaí, bacaba e transmissão vetorial (ARAÚJO, 2013).

### 2.1.4 Epidemiologia

Considerada a mais preocupante doença parasitária da América Latina (DIAS, PRATA e SCHOFIELD, 2002), a DC é classificada entre as 17 “doenças tropicais negligenciadas”, sendo a quarta doença parasitária de maior importância da América Latina, seguida de doenças respiratórias, diarreias e AIDS, é também a quarta causa de morte entre as doenças infecto-parasitárias nas faixas etárias acima dos 45 anos (GALVÃO, 2014). Há 6 milhões de pessoas infectadas com *T. cruzi* em 21 países da América Latina, de 6 a 7 milhões no mundo e calcula-se que 75 milhões de pessoas estejam em risco de contrair a doença.; além de causar cerca de 14,000 mortes por ano (comparada com 45,000 na década de 1980 e 21,000 na década de 1990) (WHO,2015).

Além de um custo de saúde anual na América Latina, de aproximadamente US\$500 milhões, além de mortes prematuras e aposentadorias precoces. No Brasil e em países da América Latina, além de ser uma das mais frequentes causas de problemas cardíacos (COTRAN, 1999; WHO, 2007, 2010), é uma doença estigmatizante que pode desenvolver mudanças significativas na vida de seus portadores tornando a DC um sério problema de saúde pública (SANTOS, 2020).

A Tabela 1 apresenta as mudanças em parâmetros epidemiológicos específicos para a América Latina em anos recentes.

Tabela 1 - Mudanças na mortalidade, prevalência e incidência por transmissão vetorial da doença de Chagas em 21 países endêmicos da América Latina, nos anos de 1990, 2000, 2006 e 2010

Parâmetros – estimativas	1990	2000	2006	2010
Número de mortes/ano	>45.000	21.000	12.500	12.000
Número de pessoas infectadas	30.000.000	18.000.000	15.000.000	5.742.167
Casos novos/ano – transmissão vetorial	700.000	200.000	41.200	29.925
População total sob risco	100.000.000	40.000.000	28.000.000	70.199.360

Fonte: Adaptado de Pan American Health Organization, 200617 (TDR/WHO, PAHO, WHO); de World Health Organization (2015).

Conforme o site do Ministério da Saúde, a alteração do quadro epidemiológico da DC no Brasil promoveu a mudança nas ações e estratégias de vigilância, prevenção e controle. Entretanto, o risco de transmissão vetorial da DC

persiste em função da existência de espécies de triatomíneos autóctones com elevado potencial de colonização; presença de reservatórios de *T. cruzi* e da aproximação cada vez mais frequente das populações humanas a esses ambientes; persistência de focos residuais de *T. infestans* no estado da Bahia. Soma-se a esse quadro a ocorrência de casos e surtos por transmissão oral pela ingestão de alimentos contaminados (caldo de cana, açai, bacaba, entre outros), vetorial domiciliar sem colonização e vetorial extradomiciliar, principalmente na Amazônia Legal.

Entre o período de 2010 a 2019, foram registrados casos confirmados de DCA na maioria dos estados brasileiros. Entretanto, a maior distribuição, cerca de 84%, concentra-se na região Norte. Destes, o estado do Pará é responsável por 71% dos casos. Em relação às principais formas prováveis de transmissão ocorridas no país, 76% foram por transmissão oral, 8% por transmissão vetorial e em 15% não foi identificada a forma de transmissão, demonstrando a nítida mudança em relação a epidemiologia nos casos de DC aguda, como constatado pelo SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação). Antes de 2005, a contaminação vetorial era responsável por 80% dos novos casos, seguida pela contaminação por transfusão sanguínea (16%), e 2% por transmissão congênita sendo o restante por via oral, transplantes de órgãos e acidentes de laboratório, além de casos de reativação da doença em imunossuprimidos (SANTOS, 2020).

É importante destacar que a migração das populações rurais para as cidades nos últimos anos, mesmo fora da América Latina, tem "urbanizado" a transmissão congênita e transfusional, alterando a epidemiologia da doença (ECHEVERRÍA et al., 2021).

Em 2006, conforme o SNVS, o Brasil recebeu certificado da Organização Mundial da Saúde (OMS) pela eliminação de um dos tipos de barbeiro, o *Triatoma infestans*, que vivia em casas de pau-a-pique e outras habitações rudimentares. Atualmente, o contágio predominantemente ocorre via consumo de alimentos, como frutas contaminadas de forma acidental geralmente pelo próprio vetor infectado macerado e ingerido juntamente com os alimentos. Essa transmissão está diretamente ligada à ocorrência de surtos da doença, acometendo principalmente adultos jovens, o que se evidencia através de microepidemias que vêm ocorrendo na Amazônia (ECHEVERRIA; MORRILLO, 2019; VALENTE; VALENTE; PINTO, 2006), da mesma forma outros tantos episódios foram sendo conhecidos na área extra

amazônica, quase sempre na forma de surtos entre comensais ou com fonte comum de infecção (SHIKANAI-YASUDA et al., 1991; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005; GALVÃO, 2014).

Apesar da implementação deste programa de controle, calcula-se que existam ainda uma dezena de tipos de barbeiros que podem transmitir a doença e atualmente calcula-se que em todo o mundo, principalmente na América Latina, cerca de 10 milhões de pessoas estejam infectadas pelo *T. cruzi* (WHO, 2010), das quais menos de 1% recebem tratamento e aproximadamente 7.000 evoluem para óbito anualmente (CAVALCANTE et al., 2019).

O Quadro 4 evidencia os resultados da vigilância de casos de DCA, no período de 2017 a 2020. Existiram 57 casos de DCA no Tocantins, conforme demonstrado no Quadro 5.

Quadro 4 - Resultados da vigilância de casos de DCA, no período de 2017 a 2020

DOENÇA DE CHAGAS	AGUDA - DCA						CRÔNICA - DCC					
	NO SINAN/NET			NO LACEN/TO (compartilhada com a malária)			NA HEMORREDE/TO			NO GAL (LACEN/TO)		
INVESTIGAÇÃO DE CASOS	Nº casos DCA	Nº suspeitos	%	Nº casos DCA	Nº lâminas	%	Nº candidatos c/ marcador DC	Nº candidatos doadores	%	Nº reagentes DCC	Nº suspeitos	%
2017	0	67	0,00	0	1.852	0,00	35	24.165	0,14	96	1.861	5,15
2018	17	120	14,16	17	3.166	0,53	29	24.183	0,11	169	2.076	8,14
2019	8	232	0,03	8	973	0,86	18	23.255	0,07	67	2.554	2,62
2020	0	87	0,00	0	2.859	0,00	6	28.626	0,02	40	1.666	2,40

FONTE: SINAN – NET; SIVEP-MALÁRIA; GAL/TO; HEMORREDE/TO.

Quadro 5 – Número de casos de DCA, notificados, no Tocantins entre 2007 e 2020

Ano	Nº de casos	Município de ocorrência	Forma de transmissão
2007	1	Pindorama do Tocantins	vetorial
2008	6	Augustinópolis, Axixá do Tocantins, Esperantina	vetorial e oral
2009	2	Castanhais-PA*	vetorial
2010	0	Nenhum município	-
2011	16	Ananás, Tocantinópolis*, Wanderlândia	vetorial e oral
2012	0	Nenhum município	-
2013	0	Nenhum município	-
2014	5	Axixá do Tocantins	oral
2015	1	Filadélfia	vetorial
2016	1	Palmeiras do TO	vetorial
2017	0	Nenhum município	-
2018	17	Araguaína, Aparecida do Rio Negro, Colinas do TO	vetorial e oral
2019	8	Araguaína, São Bento do TO	oral e não definida
2020	0	Nenhum município	-

\* Casos importados

Fontes: SINAN-NET/AEDCh, SESAU - TO.

### 2.1.5 A doença

A DC apresenta curso clínico bifásico, composto por uma fase aguda e uma fase crônica, que pode se manifestar nas formas: indeterminada, cardíaca, digestiva ou cardiodigestiva. A fase aguda da doença é caracterizada pela proliferação do parasito na corrente sanguínea e sua disseminação pelo sangue ou vasos linfáticos afeta muitos tipos celulares, principalmente fibras musculares cardíacas, resultando no recrutamento de células inflamatórias em grande intensidade, sem, contudo, haver manifestações clínicas evidentes (SHIKANAI-YASUDA, 2012), pode apresentar remissão espontânea, geralmente é assintomática ou pode se apresentar como uma síndrome febril inespecífica.

Durante essa fase inicial, o parasita se dissemina e pode ser observado por exame de sangue direto (PÉREZ-MOLINA; MOLINA, 2018).

Entre os sintomas da fase aguda, destacam-se febre prolongada, quase sempre acompanhada de mal-estar, adinamia, cefaleia e perda do apetite, acompanhados de manifestações sistêmicas, tais como adenomegalias e

hepatoesplenomegalias. As manifestações cardíacas variam desde quadros assintomáticos até graus variáveis de insuficiência cardíaca aguda, derrame pericárdico e menos de 5% podem manifestar miocardite aguda ou choque cardiogênico e morte. O tratamento da fase aguda com antiparasitários deve sempre ser instituído, pois existem algumas evidências de melhor evolução clínica em relatos de casos (SOUZA et al., 2016; ECHEVERRIA; MORRILLO, 2019; SHIKANAI-YASUDA, 2012).

A fase crônica geralmente começa com um longo período de latência clínica denominado forma indeterminada, que dura décadas ou ao longo da vida. A forma indeterminada é caracterizada pela presença de anticorpos contra o *T. Cruzi* no soro, ECG de 12 derivações normal e exame radiológico do tórax, esôfago e cólon normais. Cerca de 20% a 40% dos pacientes irão posteriormente evoluir para manifestar clinicamente doença relacionada ao acometimento principalmente do coração, esôfago, cólon e sistema nervoso, caracterizando formas clínicas específicas. A reativação da DC também pode ocorrer em pacientes cronicamente infectados ou que se tornam imunocomprometidos.

A forma crônica cardíaca, é considerada a principal causa de morte porque o paciente apresenta um quadro de IC ou manifesta arritmias graves eventos tromboembólicos e arritmias com morte súbita, podendo ocorrer fibrose apical do ventrículo esquerdo o que pode diferenciar a DC de outras cardiomiopatias (PEREZ, 2018). Há a forma crônica digestiva acometendo esôfago e cólon. Podendo existir a forma mista. Pacientes imunocomprometidos podem reativar da DC (SOUSA et al., 2020).

O tratamento etiológico é altamente eficaz e deve ser administrado a todas as infecções agudas, mães em idade fértil, infecções congênitas, ativação de *T. cruzi*, crianças menores de 18 anos e casos selecionados com cardiomiopatia precoce, pois a cardiomiopatia de Chagas tem um curso sinistro com IC de progressão rápida e alta prevalência de morte cardíaca súbita (ECHEVERRIA; MORRILLO, 2019).

Apesar da prevalência da forma crônica, apenas os casos agudos eram de notificação obrigatória no Sistema de Informação de Agravos de Notificações (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Entre 2003 e 2018, 4.556 casos de DCA foram relatados, com maior incidência na região Norte, após 2007. Sendo que em 2020, saiu uma portaria do

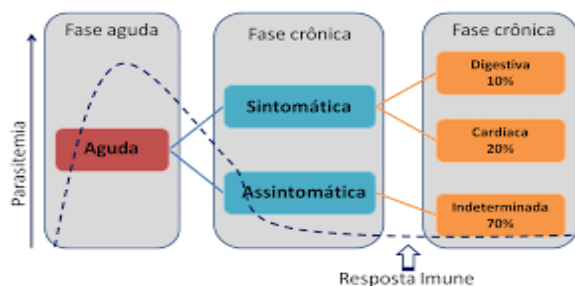
CONASS, onde os casos crônicos também passaram a ser de notificação obrigatória (ECHEVERRIA e MORRILLO, 2019).

#### 2.1.6. Diagnóstico

Para o diagnóstico clínico, tanto da forma aguda quanto da crônica, é importante pesquisar história de exposição ao *T.cruzi*. Na fase aguda o paciente apresenta o sinal de Romaña e / ou chagoma de inoculação (quando vetorial), além de manifestações sistêmicas caracterizada por edema generalizado, febre, adenomegalia, hepatoesplenomegalia, comprometimento do SNC e cardíaco. A parasitemia de alto grau e o parasitismo direto de tecido são intensos resultando em inflamação do coração, do trato gastrointestinal (principalmente esôfago e cólon), meninges e tecidos nervosos centrais e periféricos. O aumento cardíaco generalizado, envolvendo todas as 4 câmaras cardíacas, e derrames pericárdicos podem ocorrer, o tamponamento é menos frequente. A miocardite é tipicamente difusa com necrose de miócitos, edema intersticial, dilatação vascular e infiltração mononuclear e polimorfonuclear (BASTOS, 2010; NUNES, 2018). O processo inflamatório pode estender-se ao endocárdio, resultando em trombose mural, e pode envolver o sistema de condução, bem como os gânglios neuronais intramurais e extracardíacos.

Na forma aguda a elevada frequência da síndrome febril, geralmente oligossintomática, expressa a importância do correto diagnóstico diferencial com as demais endemias febris da Amazônia, é um período crítico para esta infecção debilitante, visto que os eventos imunológicos que ocorrem durante a fase aguda e provavelmente determinarão a evolução da doença durante a fase crônica, Figura 8 (DUTRA; GOLLOB, 2008).

Figura 8 - Evolução clínica da Doença de Chagas



Fonte: Adaptado de Dutra (2008).

Após a forma aguda a doença cursa com redução da parasitemia e tende a evoluir para a forma crônica podendo originar: a forma indeterminada da DC, onde o indivíduo é soropositivo para *T. cruzi* e não apresenta quadro sintomatológico próprio, e com resultados normais de Eletrocardiograma (ECG) de repouso, estudo radiológico de tórax, esôfago e cólon (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005) Figura 6 – 8; - a forma cardíaca, com miocardiopatia dilatada, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e arritmias; - a forma digestiva, com megacólon ou megaesôfago (DUTRA, 2009). De 30-40% evoluem para a forma cardíaca e cerca de 10% para a digestiva. Sendo que alguns evoluem para óbito e outros curam espontaneamente (AUSIELLO, 2009; FAUCI et al., 2008).

Os métodos diagnósticos parasitológicos diretos são preferidos na fase aguda, já que a parasitemia geralmente é alta. Portanto, o diagnóstico é feito pela detecção de parasitas através do exame microscópico de sangue anticoagulado fresco, esfregaços de sangue fino e espesso, ou preferencialmente através da identificação de tripomastigotas móveis em amostras após a técnica de concentração de *Strout*. Reação em cadeia da polimerase (PCR) para detectar e amplificar um segmento do genoma de *T. cruzi* no sangue periférico do hospedeiro ou no líquido cefalorraquidiano (LCR) é também um método de diagnóstico viável. Porém este método não é totalmente padronizado, pode ter uma alta incidência de falsos positivos e geralmente requer um teste confirmatório (ECHEVERRIA; MORRILLO, 2019). A sorologia baseada na presença de anticorpos anti-*T. cruzi* da classe IgM no sangue periférico, particularmente quando associada às alterações clínicas e epidemiológicas sugestivas podem ser utilizadas (PORTELLA; SHIKANAI-YASUDA, 2003), assim como a soro conversão em curto período, no diagnóstico da fase aguda, conforme o Guia para vigilância, prevenção controle e manejo clínico da DC aguda (2009) e as diretrizes da DC 2015.



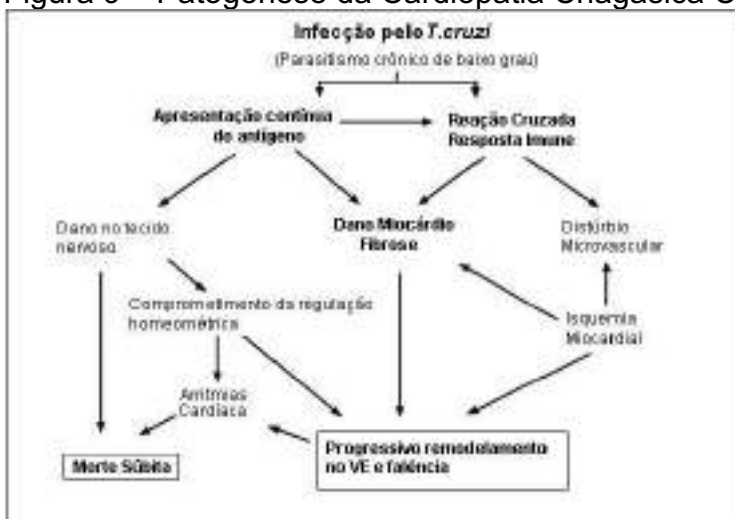
Para o diagnóstico específico da fase crônica são realizados métodos sorológicos (imunofluorescência indireta (IFI), hemaglutinação indireta (HAI) e o teste imunoenzimático ELISA), porém com deficiência pelo grau variável de sensibilidade, especificidade e reações falso-positivas, devido a outras doenças infecciosas, parasitárias ou distúrbios autoimunes, duas reações sorológicas positivas, usualmente ELISA, HAI ou IFI, são necessárias para se firmar o diagnóstico de DC (BESTETTI, 2016).

### 2.1.7 Patogênese

A patogênese da cardiopatia chagásica ainda não está totalmente esclarecida e diferentes hipóteses foram propostas, conforme figura abaixo (Figura 9) desde a descoberta da doença, sem que nenhuma tenha se tornado definitiva (ANDRADE et al., 2011).

Os dois principais mecanismos de lesão são a persistência do parasito e a resposta imunológica que causam lesão miocárdica e fibrose com remodelamento progressivo e falência.

Figura 9 – Patogênese da Cardiopatia Chagásica Crônica



Fonte: BILOLO (2010).

A Cardiomiopatia Crônica da Doença de Chagas (CCDC) é resultante de miocardite fibrosante focal de baixa intensidade, mas incessante, causada pela infecção persistente do *T. cruzi*, associada à inflamação mediada por mecanismos imunes adversos, a lesão celular diretamente causada pelo *T. cruzi* doença microvascular, e lesão neurológica por neurotoxinas reações imunes (SIMÕES et al., 2018).

A cardiopatia chagásica pode ter evolução tardia da CCDC e envolve o aparecimento de um quadro clínico de cardiopatia dilatada, com disfunção ventricular esquerda global e de síndrome de insuficiência cardíaca. O prognóstico se torna pior à medida que o quadro de IC desenvolve e as arritmias se tornam incontroláveis (ANDRADE et al., 2011). A Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica adotou uma classificação para a disfunção ventricular esquerda da doença de Chagas, que espelha a gradação dos estágios evolutivos da insuficiência cardíaca adotada nas diretrizes internacionais para esta síndrome. Dessa forma, a fase crônica da CCDC pode ser classificada em 5 estágios evolutivos (A, B1, B2, C e D) como demonstrado no Quadro 6 (SIMÕES et al., 2018) e o estadiamento do comprometimento miocárdico na CCC de disfunção ventricular esquerda (Quadro 7 - Adaptado do Consenso Brasileiro em Doença de Chagas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

Essa classificação é de grande utilidade, pois permite a identificação de subgrupos diferentes com CCC, utilizando o ECG e Ecocardiograma (ECO) e, portanto, permite a uniformização de condutas para o manejo desse paciente, do ponto de vista prognóstico e terapêutico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

Quadro 6 – Classificação clínica da disfunção de ventrículo esquerdo na cardiopatia da DC

Fase aguda	Fase crônica				
	Forma indeterminada	Forma cardíaca sem disfunção ventricular	Forma cardíaca com disfunção ventricular		
	A	B1	B2	C	D
Pacientes com quadro compatível com Doença de Chagas aguda	Pacientes sob risco de desenvolver ICC. Possuem sorologia positiva, não têm cardiopatia estrutural ou sintomas de ICC. Também não têm alterações digestivas	Pacientes com cardiopatia estrutural, evidenciada por alterações eletrocardiográficas ou ecocardiográficas, mas com função ventricular global normal e sem sinais e sintomas atuais ou prévios de ICC.	Pacientes com cardiopatia estrutural, caracterizada por disfunção ventricular global, mas sem sinais e sintomas prévios ou atuais de ICC	Pacientes com disfunção ventricular e com sintomas prévios ou atuais de ICC. (NYHA I, II, III ou IV)	Pacientes com sintomas restritos de ICC em repouso, apesar de tratamento clínico otimizado, necessitando intervenções especializadas

Fonte: Simões et al. Int J Cardiovasc Sci. 2018;31(2)173-189

Quadro 7 - Estadiamento do comprometimento miocárdico na cardiopatia chagásica crônica

Estádios	ECG	Ecocardiograma	Insuficiência cardíaca
A	Alterado	Normal	Ausente
B1	Alterado	Alterado, FEVE* $\geq$ 45%	Ausente
B2	Alterado	Alterado, FEVE* $<$ 45%	Ausente
C	Alterado	Alterado	Compensável
D	Alterado	Alterado	Refratária

Fonte: Adaptado de Xavier SS e colaboradores, 2005.<sup>12</sup>

\* FEVE = fração de ejeção de ventrículo esquerdo.

Fonte: II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas (2015).

Pode acontecer evolução direta da fase aguda para a fase crônica, sem que ocorra uma forma indeterminada, em 5 a 10% dos casos. Cerca de metade dos pacientes infectados permanece na forma crônica indeterminada. De 30 a 50% dos pacientes com a forma indeterminada, que usualmente pode durar de 10 a 30 anos, desenvolverão a CCDC ao longo de suas vidas (SIMÕES et al., 2018)

As formas crônicas, podem ter comprometimento cardíaco e/ou digestivo, e uns evoluem para formas mais graves (RASSI JR, 2007). Além dos aspectos orgânicos da doença, há ainda dificuldades psicológicas, sociais e econômicas, que comprometem a QV e favorecem o desenvolvimento de sintomas depressivos.

### 2.1.8 Aspectos psicossomáticos da Doença de Chagas

Na literatura pode-se evidenciar o baixo número de artigos acerca dos aspectos psicossomáticos do paciente chagásico, corroborando a afirmação de HUEB e LOUREIRO (2005). Assim como a DC pode desenvolver diversas lesões graves em diferentes órgãos, com consequências importantes para a sobrevivência de seus portadores, isto pode ocorrer na esfera psicossocial e pode estar relacionado a processos psicológicos como o estresse e a resiliência (MOTA et al., 2006) e há necessidade de estudos que avaliem estes prejuízos associados à doença.

UCHÔA et al. (2002), evidenciou em revisão bibliográfica que os pacientes sintomáticos apresentaram mais sintomas psicológicos e físicos de estresse e menor capacidade de resiliência que os assintomáticos, e conseqüentemente poderá aumentar a vulnerabilidade do organismo à doença de Chagas, e que independente da sintomatologia puderam manifestar sentimentos de desesperança e dificuldades

emocionais em nível alto ou moderado que explicam que a insegurança e a depressão aparecem em consequência do que é vivido como imutável.

Conforme análise de SOUSA et al. (2020), vários estudos mostraram que um nível elevado de depressão, provavelmente esteja ligado com o medo de morte acompanhado do sentimento de tristeza, provocando apreensão, estresse e desespero devido à falta de esclarecimento sobre a doença. Nesse contexto, observou-se que o próprio diagnóstico por si só explode um turbilhão de sentimentos negativos em uma escala moderada ou alta, ocasionando o sofrimento antecipatório, elevando os índices de estresse que consequentemente podem levar a complicações no estado clínico

A situação profissional com baixa remuneração, aposentadoria antecipada por invalidez aliada à baixa escolaridade são fatores de risco para o surgimento de sintomas de estresse e de baixa capacidade de resiliência.

A Psiconeuroimunologia, que estuda a interação do sistema nervoso central e o sistema imunológico, tem demonstrado que fatores estressores físicos e psicossociais podem alterar a resposta imunológica através das conexões entre os sistemas neuroendócrino, neurológico e imunológico (MARQUES-DEAK; STERNBERG, 2004).

Os autores destacam a associação de manifestações psíquicas e mentais à doença de Chagas, independentemente da forma apresentada, considerando que os aspectos psicológicos influenciam na evolução da doença e na vida de seus portadores.

As manifestações da DC, além de afetarem a saúde de forma global, atingem também o aspecto socioeconômico das regiões onde ocorre a doença. Há um custo elevado relacionado à perda de produtividade da parcela economicamente ativa da população que é afetada. Além destas perdas, há o impacto financeiro envolvendo a previdência social, na concessão de auxílios-doença e aposentadorias, e os custos com o próprio atendimento aos doentes. Portanto, o tratamento integral dispensado pelo poder público e pela sociedade à questão da DC, além de se apresentar como um dever constitucional e humanitário, assume também um caráter de necessidade econômica (BATISTA, 2007).

Os infectados se aposentam precocemente, ocasionando perda na produtividade (BRASIL, 2004). Os portadores da enfermidade de Chagas podem ser pessoas com capacidade laboral preservada; porém, são marginalizadas, já que inúmeras organizações realizam prova sorológica para a doença nos exames pré-admissionais, recusando os soropositivos (GUARIENTO, 1999), o que pode gerar transtornos.

A recuperação de uma infecção requer a geração de uma resposta imunológica eficiente, e o bem-estar interior, ou seja, a presença da resiliência, pode apresentar fatores positivos em prol deste progresso (MOTA et al., 2006).

## **2.2 Depressão**

A depressão é caracterizada pelo predomínio de sintomas de tristeza, alterações psicomotoras e de sono, redução do grau de concentração, variação de peso corporal comportamentos alimentares, emoções e equilíbrio energético, causando sentimentos de culpa, comprometimento das funções cognitivas, alterações de humor, disfunções motoras e pensamentos suicidas, que afetam milhões de pessoas em todo o mundo. Predispõe a patologias crônicas como obesidade, cardiopatias e diabetes. Há relatos que a depressão também é responsável pelas mortes por suicídio (OTTE, 2016; DUARTE SILVA et al., 2020; MIGNOTE, 2018)

A depressão é incapacitante e aparece como resposta a modificação do ambiente sendo considerada uma doença porque impede a pessoa de optar por uma vida melhor, pois acarreta um prejuízo funcional, se não for tratada e com alto índice de melhora quando cuidada adequadamente (RECHE, 2004).

Enquanto sintoma, a depressão pode surgir associada aos mais variados quadros clínicos: transtorno de estresse pós-traumático, demência, esquizofrenia, alcoolismo, doenças crônico-degenerativas e outras, podendo ocorrer como resposta a situações estressantes ou a circunstâncias sociais e econômicas adversas, como no caso de desemprego. Enquanto síndrome, a depressão inclui não apenas alterações de humor (tristeza, irritabilidade, falta da capacidade de sentir prazer, apatia), mas também outros aspectos, como alterações cognitivas (falta de concentração, por exemplo), psicomotoras (lentificação) e vegetativas (sono, apetite) (DEL PORTO, 1999).

Dentro das respostas diante de situações de perda, derrota, desapontamento e outras adversidades como a doença, a tristeza é a resposta universal do ser humano, caracterizando uma reação adaptativa e constitui uma grande ameaça às doenças crônicas (DEL PORTO, 1999). A perda da saúde pode dar origem a uma depressão reativa e acarretar prejuízo funcional, que é altamente incapacitante (RECHE, 2004; TARDIVO, 1999).

A evolução progressiva das doenças crônicas, podem causar depressão e a depressão por sua vez causar a progressão da doença, além de frequentemente estar associada a resultados adversos, incluindo mortalidade e não adesão ao tratamento médico (MIGNOTE, 2018).

### 2.2.1 Etiologia

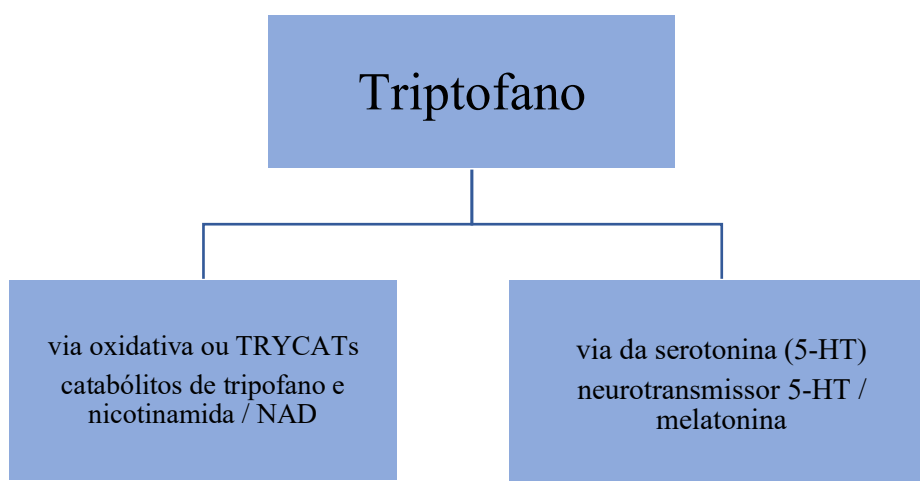
De etiologia incerta, durante décadas tentou-se explicar a depressão como consequência de menor disponibilidade de aminas biogênicas cerebrais, principalmente serotonina, noradrenalina e/ou dopamina. Esta hipótese foi corroborada pelo conhecimento do princípio de ação dos antidepressivos, pois eles aumentam a biodisponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica por inibição tanto de suas receptações quanto da monoaminoxidase, enzima responsável por suas degradações (VISMARI, 2008).

Apesar dessa essa hipótese fisiopatológica ser bastante atrativa, outros mecanismos têm sido aventados como causadores dos sintomas depressivos, entre eles a participação do sistema endócrino e imune, visto que existem alguns estudo pré-clínicos e clínicos que relataram que, na fase crônica da DC, ocorrem mudanças comportamentais e a ocorrência de comorbidades psiquiátricas como ansiedade e depressão, condições que, a princípio, não podem ser explicadas apenas pelo estado psicológico dos o paciente (DUARTE SILVA et al., 2020). A depressão, principalmente aquela conhecida como maior, é acompanhada por ativação das respostas imunoinflamatórias tais como aumento no número de leucócitos sanguíneos periféricos, aumento da razão entre CD4+/ CD8+, elevação de proteínas plasmáticas de fase aguda (heptoglobina e proteína C-reativa), redução do número de linfócitos e da atividade de células *natural killer* (NK), diminuição da resposta celular a mitógenos, alteração na expressão de antígenos e aumento sérico de citocinas pró-inflamatórias

e seus receptores (IL-6 e IL-2). Desta forma, o aumento dessas citocinas e um desbalanço na resposta Th1/Th2 poderiam ter um papel importante na fisiopatologia da depressão. As alterações nos neurônios cerebrais, sendo induzidas pelas vias neuro imunes ativadas e as vias oxidativas relacionadas atualmente estão sendo muito valorizadas (DUARTE SILVA et al., 2020).

O Triptofano é um aminoácido importante para a regulação do SNC e funções imunológicas. Tem duas vias metabólicas distintas, a saber, a via da serotonina (5-HT) e a via oxidativa ou TRYCATs, que leva à produção do neurotransmissor 5-HT / melatonina e catabólitos de tripofano e nicotinamida / NAD +, respetivamente (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Metabolismo triptofano



Fonte: Autor.

Duas enzimas são necessárias para a conversão do triptofano na via TRYCATs: triptofano 2,3-dioxigenase (TDO) e indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO). Os metabólitos dos TRYCATs exercem efeitos neuroprotetores :ácido cinurônico (KYNA) e prejudiciais:3-hidroxicinurenina (3-HK),

A atividade do IDO está aumentando em um meio pró-inflamatório. Acredita-se que o aumento do IDO e do metabolismo do triptofano está implicado na fisiopatologia da depressão (DUARTE SILVA et al., 2020).

Conforme descrito pelo autor acima, parece que os dois mecanismos que sustentam os comportamentos do tipo depressivo na DC e na depressão estão associados à ativação de IDO e, conseqüentemente, à síntese de TRYCATs

neurotóxicos, incluindo 3HK e KINA. Estes últimos estão associados ao início da depressão e à depressão maior induzida por interferon (IFN)  $-\alpha$ , uma vez que a imunoterapia de pacientes com hepatite C crônica com IFN- $\alpha$  está associada à ativação de células T, atividade de IDO e formação de TRYCATs, bem como aumento dos níveis séricos de IL-6 e IL-8.

Em experimento com camundongos, VILAR-PEREIRA et al, (2012), observou que o *T. cruzi* pode desencadear uma desordem imunológica e neuroquímica associada ao quadro depressivo. Foram identificados biomarcadores que justificassem o comportamento apático dos camundongos, a equipe identificou que os níveis da enzima IDO, que compromete a síntese de serotonina, estavam acima do normal nos animais incluídos no experimento. A presença do parasito no organismo, ainda que reduzida na fase crônica da doença, induz à expressão da enzima IDO no sistema nervoso central.

Além de constatar que o nível de TNF era elevado nos animais, mostrando um complexo circuito imunológico que interfere de forma contundente no sistema nervoso central, tendo como agente deflagrador o próprio parasito *T. cruzi*.

Devido a esses achados, a depressão é considerada, na atualidade, como um fenômeno psiconeuroimunológico, em que supostamente as citocinas pró-inflamatórias desempenhariam o papel de neuromoduladores e mediarium os aspectos neuroquímicos, neuroendócrinos e comportamentais dos transtornos depressivos. Apesar de estar bem documentada a relação entre depressão e doenças cardiovasculares, o processo causal e o sentido dessa associação permanecem desconhecidos (MARCHI, 2011).

### 2.2.2 Classificação

Há duas classificações para a depressão pela OMS:

- 1) CID-10 (1993) - Classificação Internacional das Doenças
- 2) APA – *American Psychiatric Association* no DSM-IV (2002) - Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais, no item transtornos do humor.

Classificações atuais dos estados depressivos - CID-10:



A *Classificação Internacional das Doenças*, da Organização Mundial da Saúde, em sua décima revisão, a CID-10, assim apresenta os transtornos do humor, em suas linhas gerais:

- F30 - Episódio maníaco (usado para episódio *único* de mania).
- F31 - Transtorno afetivo bipolar.

O transtorno afetivo bipolar pode ser classificado, de acordo com o tipo do episódio atual, em hipomaníaco, maníaco ou depressivo. Os episódios maníacos são subdivididos de acordo com a presença ou ausência de sintomas psicóticos. Os episódios depressivos são classificados de acordo com as regras descritas em F32. O transtorno afetivo bipolar inclui ainda os episódios mistos - F31.6.

- F32 - Episódio depressivo (usado para episódio depressivo *único*).

O episódio depressivo pode ser, quanto à intensidade, classificado como: *leve*, *moderado* ou *grave*. Os episódios leves e moderados podem ser classificados de acordo com a presença ou ausência de *sintomas somáticos*. Os episódios depressivos graves são subdivididos de acordo com a presença ou ausência de *sintomas psicóticos*.

- F33 - Transtorno depressivo recorrente (tem as mesmas subdivisões descritas para o episódio depressivo).
- F34 - Transtornos persistentes do humor: F34.0 - Ciclotimia e F34.1 - Distimia.

A CID-10 inclui ainda códigos para "outros" transtornos do humor e para "transtornos não identificados" - DSM-IV.

A APA, no DSM-IV, assim classifica os transtornos do humor:

Transtornos depressivos:

- 296.xx - Transtorno depressivo maior, que é subdividido em episódio único, ou recorrente.
- 300.4 - Transtorno distímico, que pode ser especificado de acordo com o tipo de início (precoce ou tardio), e de acordo com a presença ou ausência de características atípicas.
- 311 - Transtorno depressivo sem outra especificação (SOE).

Transtornos bipolares:

- 296.xx - Transtorno bipolar I. O transtorno bipolar I inclui a ocorrência de episódio maníaco único. O DSM IV pede que se especifique o tipo do episódio mais recente: hipomaníaco, maníaco, depressivo, misto ou inespecificado.

- 296.89 - Transtorno bipolar II (hipomania associada a pelo menos um episódio depressivo maior). Especificar se o episódio atual (ou mais recente) é hipomaníaco ou depressivo.
- 301.13 - Transtorno ciclotímico
- 296.80 - Transtorno bipolar sem outra especificação (SOE)
- 293.83 - Transtorno do humor devido a condição médica geral
- Transtorno do humor induzido por substâncias (referir os códigos específicos para cada substância).
- 296.90 - Transtorno do humor sem outra especificação (SOE).

Pela CID-10 (1993), a depressão caracteriza-se como “humor deprimido, perda de interesse e prazer e energia reduzida, levando a uma fadigabilidade aumentada, atividade diminuída e cansaço após esforços leves”, e pode ser classificada de acordo com a gravidade em leve, moderado e grave.

Quando se menciona o termo “depressão”, pode-se referir a: 1) episódio depressivo, conforme a CID-10, ou transtorno depressivo maior, conforme o DSM-IV; 2) transtorno de ajustamento; 3) sintoma depressivo ou síndrome, como transtorno depressivo orgânico (CID-10) / transtorno de humor devido a uma condição médica, conforme o DSM-IV (GALIZZI, 2000; ARAÚJO; LOTUFO NETO, 2014).

### 2.2.3 Diagnóstico

A falta de treinamento, falta de tempo, descrença sobre a efetividade do tratamento, reconhecimento apenas dos sintomas físicos da depressão e identificação dos sintomas de depressão como uma reação “compreensível” gera dificuldade em diagnosticar a depressão pelo médico não psiquiatra (FLECK, 2009).

As características clínicas da depressão podem ser agrupadas em quatro esferas: (apud RUBIO, 2002)

- Humor: deprimido, irritável, preocupação excessiva, sensação de vazio, tristeza, baixo-astral.

- Cognitiva: perda de interesse, dificuldade de concentração, baixa autoestima, pessimismo, indecisão, culpa, ideação suicida, alucinações e delírios.
- Comportamental: retardo psicomotor ou agitação, choro, retraimento social, dependência, suicídio.
- Somática: distúrbios do sono (insônia ou hipersônia), fadiga, alteração do apetite e/ou peso (aumento a diminuição), dor, diminuição da libido.

Segundo o Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais (DSM-IV), os critérios diagnósticos da síndrome depressiva compreendem a presença, durante duas semanas, de pelo menos cinco de nove sinais e sintomas (GALIZZI, 2000):

- 1) humor diminuído;
- 2) perda de interesse ou prazer;
- 3) concentração e atenção reduzidas;
- 4) auto-estima e autoconfiança reduzidas, com idéias de culpa e inutilidade;
- 5) agitação ou retardo psicomotor;
- 6) fadiga ou perda de energia;
- 7) idéias ou tentativas suicidas;
- 8) insônia ou hipersônia;
- 9) perda ou ganho de peso significativo.

Uma das ferramentas mais utilizadas para avaliar a intensidade de sintomas de depressão em populações clínicas e não clínicas é o Inventário de Depressão de Beck (BDI). A primeira versão das Escalas Beck no Brasil foi adaptada por CUNHA (2001). O BDI foi criado por Dr. Aaron Beck publicado em 1961 na Filadélfia e gradualmente, tornou-se uma das ferramentas mais utilizadas para avaliar a intensidade dos sintomas de depressão em pacientes diagnosticados e para identificar casos prováveis de depressão em populações não clínicas (DE LIMA ARGIMON et al., 2016). O BDI é composto de 21 itens sobre sinais e sintomas emocionais, comportamentais e somáticos. Segundo STEER et al. (1999), apresenta 97% de sensibilidade e 99% de especificidade para a identificação dos pacientes com depressão maior, foi traduzido para o português como Inventário Beck de Depressão (IBD).

Cada item dispõe de 4 alternativas que variam de zero a três, onde os valores mais altos indicam maior gravidade dos sintomas.

Foi criada uma subescala dos sintomas cognitivo-afetivos e somáticos do IBD-I, em estudo com pacientes cardíacos. Os escores dos itens de 1 a 10 e de 12 a 14 (tristeza, pessimismo, sensação de fracasso, falta de satisfação, sensação de culpa, sensação de punição, autodepreciação, autoacusações, retração social, indecisão, ideias suicidas, crises de choro, distorção da imagem corporal) foram somados para calcular a subescala dos sintomas cognitivo-afetivos do IBD-I (intervalo possível de 0 a 39) (BECK; STEER, 1988; DELISLE, 2012).

Da mesma forma, os escores dos itens 11 e de 15 a 21 (irritabilidade, inibição para o trabalho, distúrbio do sono, fadiga, perda do apetite, perda de peso, preocupação somática e diminuição da libido) foram somados para calcular a subescala de sintomas somáticos do IBD-I (intervalo possível de 0 a 24).

Maiores pontuações nas subescalas significam sintomas somáticos e cognitivo-afetivos mais elevados (Tabela 2).

Tabela 2 – Subescalas somáticos e cognitivo-afetivos

ITENS	SINTOMAS
Item 1 a 10, 12 e 14	Cognitivo afetivo
11, 15 a 21	Somáticos

Fonte: DESSOTTE et al. (2015).

#### 2.2.4 Depressão e a Doença de Chagas

Estudos pré-clínicos e clínicos mostram que comportamentos depressivos e ansiosos são comuns na DC, o que difere essencialmente do comportamento de doença, uma resposta fisiológica natural desencadeada por trauma ou infecção de tecido e coordenada pelo sistema imunológico sistema via liberação periférica de citocinas, como IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ , que visa restaurar a homeostase ajustando as prioridades do corpo para erradicar o patógeno (DUARTE SILVA et al., 2020).

A DC possui um forte componente psicológico que impulsiona sua progressão e a progressão de suas comorbidades, como depressão e ansiedade. Apenas o fato de ser diagnosticado com DC pode desencadear mudanças psicológicas e causar distúrbios de humor, porém os fatores psicológicos não são os únicos agentes causadores da depressão na DC. Pudemos constatar em vários

estudos que a respeito, dos fatores psicológicos, os pensamentos afetam o cérebro e a imunidade e vice-versa, em última análise, influenciando a aquisição, resiliência e progressão da doença (DANTZE, 2018; MOTA et al., 2006), devido a comunicação bidirecional entre o cérebro e outros sistemas fisiológicos, como os sistemas imunológico e endócrino.

VILAR-PEREIRA et al. (2012), derruba de certa forma a tese predominante até então na literatura médica de que o transtorno recorrente entre pacientes crônicos – e que levava à depressão – era motivado por fatores psicológicos. Há estudos em camundongos que sugerem que pode ocorrer desequilíbrio neuroquímico resultando em associação biológica entre a doença e o quadro depressivo.

Os dados indicariam, enfim, que o processo não é associado ao *sickness behavior* mas de fato, à depressão, e aumento dos níveis da enzima IDO, que compromete a síntese de serotonina – o neurotransmissor associado à satisfação e à felicidade. Acredita-se que esta enzima degrada o triptofano, aminoácido substrato para a produção da serotonina, reduzindo, assim, os níveis deste neurotransmissor.

Sabe-se que 30% da população mundial não responde à fluoxetina, principalmente pacientes com câncer e doenças autoimunes. Isso ocorre porque nem toda depressão é causada apenas por desordens químicas envolvendo a serotonina. A resposta imunológica à doença também participa deste processo.

Os pesquisadores partiram, então, para a análise dos níveis de fator de necrose tumoral (TNF) nos camundongos. Trata-se de uma citocina produzida pelo sistema imunológico durante infecções por parasitas e na presença de tumores, associada a inflamações sistêmicas e alterações de comportamento, como a anorexia.

A resposta aos experimentos que se sucederam foi positiva, o que possibilitou confirmar que o quadro depressivo, na DC, é resultado de um complexo circuito imunológico que interfere de forma contundente no sistema nervoso central, tendo como agente deflagrador o próprio parasito *T. cruzi*.

Há estudos experimentais em que sugerem que alterações comportamentais, como a depressão, presentes na infecção experimental pelo *T. cruzi* podem ser devido à influência direta do parasito ou devido à produção sistêmica de citocinas pró-inflamatórias, como TNF, porém sugerindo que não seja decorrente da produção *in situ* desta citocina no SNC (VILAR-PEREIRA et al., 2012), o que precisa ser mais explorado.

A Ativação das vias do Estresse Oxidativo e Nitrosativo (O&NS) e redução da capacidade antioxidante na depressão e na DC, geralmente leva a depressão, levando os indivíduos deprimidos a níveis aumentados de marcadores O&NS, como malondialdeído (MDA), 8-hidroxi-2-desoxiguanosina (8-OHdG), DNA, RNA e danos ao DNA mitocondrial (mtDNA), padrões moleculares associados ao dano oxidativo (ox-DAMPS), compreendendo lipoproteína de baixa densidade oxidada e fosfolípidios oxidados (ox-PLP). Além disso, alta expressão de espécies reativas de oxigênio (ROS) e espécies reativas de nitrogênio (RNS), bem como aumento da expressão de óxido nítrico sintase induzível (iNOS) também são relatadas. Curiosamente, as vias O&NS podem ser ativadas por vias imunoinflamatórias e vice-versa. No entanto, na DC, as vias de O&NS são impulsionadas principalmente pela inflamação induzida por parasitas (neuro) (DUARTE SILVA et al., 2020).

Existe muita controvérsia sobre os fatores que poderiam influenciar o surgimento de sintomatologia na DC, já que alguns pacientes evoluem para formas clínicas mais graves enquanto outros permanecem assintomáticos por toda a vida (RIBEIRO; ROCHA, 1998).

Prejuízos cognitivos e psicossociais foram observados na DC, os quais chamam a atenção para o impacto da doença sobre o portador e as condições contextuais perpetuadoras de miséria e vergonha. Quanto ao comprometimento de aspectos psicossociais, há presença de indicadores como medo, redução da autoestima, estigma frente à doença, além de prejuízos na QV e na convivência com a família e grupo social (ARAÚJO et al., 2000).

Os sintomas depressivos são evidenciados em doenças cardiovasculares e naquelas com fortes componentes inflamatórios. A DC, que apresenta em sua forma cardíaca, extensos focos de inflamação miocárdica, pode ser considerada como um modelo de estudo da relação entre doença cardíaca e depressão, porém na DCC pode ser que este não seja o motivo destas alterações neurocognitivas pois mesmo parte dos portadores da forma indeterminada/assintomática apresentam alterações cognitivas e comportamentais (SILVA, 2017; ELDERON; WHOOLEY, 2013; PROST et al., 2000), sendo cogitado que as manifestações decorrentes da desnervação parassimpática parecem tornar a pessoa mais suscetível à ação exacerbada do sistema simpático, ou seja, às respostas neurovegetativas relacionadas às emoções, podendo-se mencionar a maior sudorese, a taquicardia e a irritabilidade, fatores que

levariam a maior dificuldade de enfrentar problemas sociais cotidianos (JARDIM e TAKAYANAGUI, 1993; FERREIRA et al., 2005).

Em quase três décadas existem poucos artigos relativos à associação da DC com o funcionamento psicossocial o que poderia estar refletindo, segundo os autores, o pouco interesse no estudo desses aspectos associados a DC (MOTA et al., 2006) e nenhum relacionando a imunomodulação e déficit de vitamina D nos portadores de DC.

O paciente, ao tomar conhecimento de sua infecção chagásica, desenvolve uma sintomatologia reativa, que vai desde uma depressão leve, de uma simples ansiedade até a síndrome de alexitimia. Acreditam que esse processo é desencadeado pelo temor oculto da evolução maligna e pela impossibilidade de deter a doença. Neste sentido, destacaram-se as manifestações psíquicas e mentais nos doentes de chagas, independentemente da forma da doença. Embora pouco se tenha estudado, de forma sistemática, sobre os aspectos associados a DC, é evidente a sua importância na evolução da enfermidade e na vida dos portadores (HUEB, LOUREIRO, 2005).

DANTZER et al. (2008) e MAES et al. (2009), relataram que estressores como citocinas inflamatórias surgiram como fatores desencadeantes do processo depressivo. Mais recentemente, mais recentemente foi investigada a influência do TNF no comportamento depressivo de camundongos, demonstrando que o TNF pode estar relacionado a componentes inflamatórios na fisiopatologia da depressão (KASTER et al., 2012).

UCHÔA et al. (2002), afirmaram que a insegurança e a depressão surgem em consequência do que é vivido como imutável. Vários autores (ARAÚJO et al., 2000; UCHÔA et al., 2002), relatam que ser chagásico implica em conviver com uma doença crônica que traz consigo o medo da morte, inclusive a morte súbita, além do sofrimento antecipado em relação ao surgimento de sintomas. Este fato pode levar a mudanças no cotidiano e no estilo de vida de seus portadores (MOTA et al., 2006).

A patologia da DC é acompanhada por muitas das alterações induzidas por inflamação. Ocorrem alterações microvasculares extensas. Aumentos nos marcadores de estresse oxidativo transmitidos pelo sangue, bem como disfunção mitocondrial causada pelo estresse oxidativo, estão associados à progressão da DC e degeneração neuronal levando ao desenvolvimento de disautonomia.

A patologia da DC pode ser quase completamente explicada como um estressor parasita sistêmico iniciando uma cascata de processos imunológicos, provocando alterações cerebrais compatíveis com disfunção neurocognitiva e depressão.

#### 2.2.4.1 Depressão e Doença Cardiovascular na Doença de Chagas

Observações epidemiológicas indicam que a doença cardiovascular (DCV) está intimamente relacionada à depressão. Sendo consideradas comorbidades bidirecionais, em que a depressão aumenta seu risco e vice-versa. Podendo-se atribuir as vias imunoinflamatórias ativadas (incluindo mecanismos dirigidos por TNF- $\alpha$  e IL-6), TRYCATs neurotóxicos, peroxidação lipídica e níveis reduzidos de antioxidantes, que estão associados à depressão maior.

KHANDAKER (2019), sugere que a comorbidade entre depressão e DCV, especificamente no caso da doença coronariana, depende de fatores como IL-6, PCR e triglicerídeos. O desenvolvimento da DCV é o resultado da ativação imune e do estresse oxidativo associado a respostas autoimunes e oxidação de lipoproteínas de baixa densidade e os mesmos mecanismos também estão relacionados à fisiopatologia da depressão maior, sugerindo que depressão e DCV são resultados de um mesmo processo subjacente presença de citocinas pró-inflamatórias e TRYCATs neurotóxicos aumentados. Acreditando que a ativação da imunidade inata e a inflamação desencadeada pelo *T. cruzi* levariam à aterosclerose e alterações na dinâmica vascular.

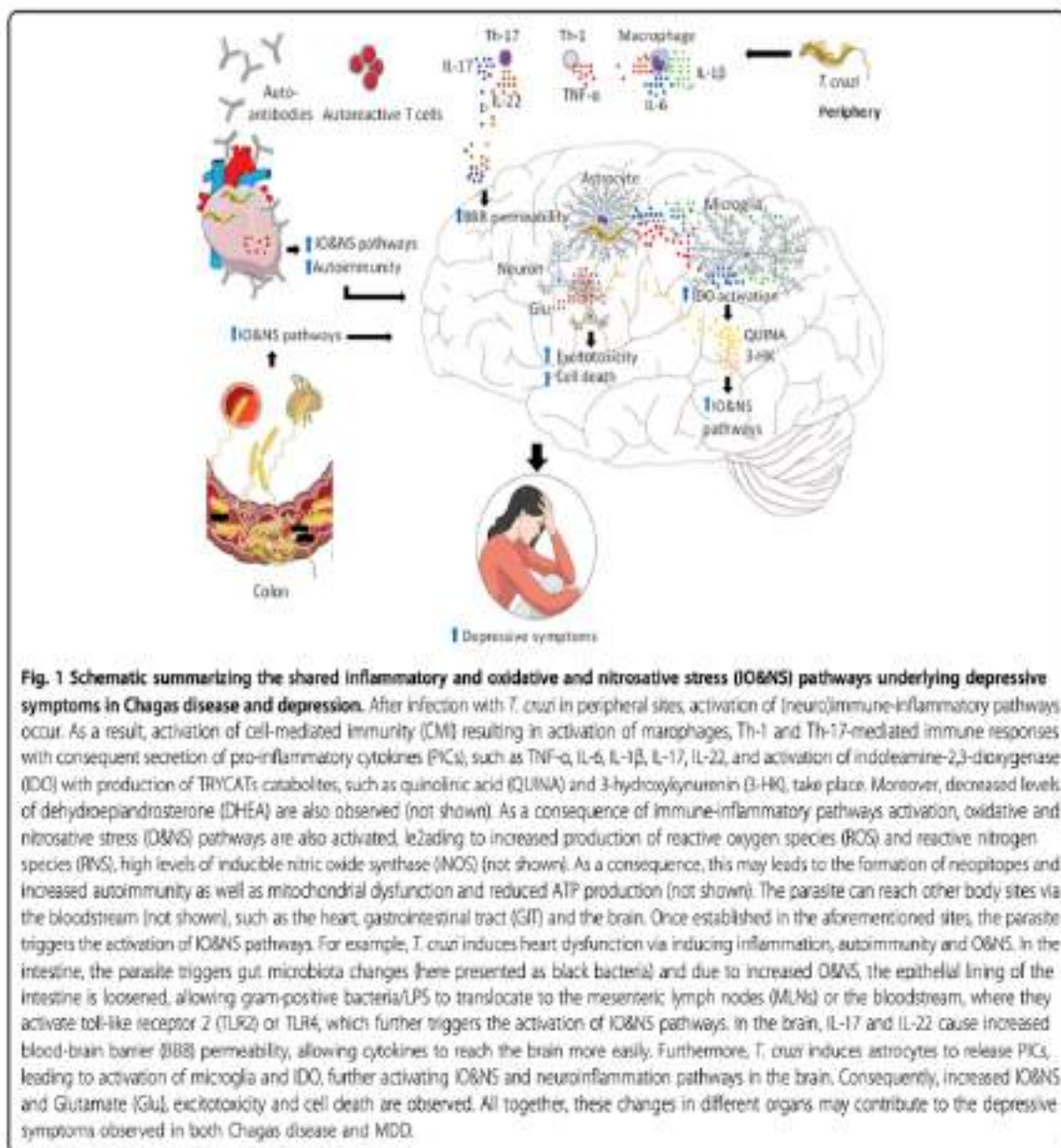
#### 2.2.5 Microbiota intestinal e inflamação na depressão e na Doença de Chagas

A disfunção da microbiota intestinal ou disbiose está associada à depressão, conforme as novas evidências. Os mecanismos precisos que sustentam essa via ainda estão sendo investigados. Observou-se que os níveis de imunoglobulina M (IgM) e A (IgA) estão aumentados contra os lipopolissacarídeos (LPS) derivados da microbiota do intestino, provavelmente devido a translocação de bactérias ou LPS do intestino para os linfonodos mesentéricos (MLNs) ou corrente sanguínea. Uma vez fora do lúmen intestinal, o LPS se liga aos receptores toll-like 2



(TLR2) ou 4 (TLR4), desencadeando a ativação de vias imunoinflamatórias, consequentemente reforçando a inflamação. Acreditando assim que a disfunção da microbiota intestinal também poderia estar relacionada a depressão (DUARTE SILVA et al., 2020).

Figura 10 – Esquema - vias compartilhadas do estresse inflamatório, oxidativo e nitrosativo (IO&NS) subjacentes aos sintomas depressivos na DC e na depressão



Fonte: DUARTE-SILVA et al. (2020).

Além do saber imunológico e epidemiológico da DC, o aspecto neuropsiquiátrico da doença precisa ser explorado. Já que existem múltiplas vias IO&NS compartilhadas que podem ajudar na compreensão de como a depressão surge na DC (Tabela 3, Figura 10). Levar isso em consideração pode auxiliar no desenho de novas estratégias terapêuticas a serem aplicadas no manejo da DC.

Tabela 3 - Semelhanças das vias IO&NS subjacentes à DC e à depressão (continua)

	DC	DEPRESSÃO
Níveis aumentados de PICs	X	X
Ativação CMI	X	X
Ativação IDO e produção de TRYCATs	X	X
Disfunção cardíaca	X	X
Níveis elevados de O&NS	X	X
Capacidade antioxidante reduzida	X	X
Mudanças na microbiota intestinal	X	X
Níveis aumentados de PICs	X	X
Disfunção mitocondrial	X	X
Autoimunidade	X	X

\*PIC: citocina pro inflamatória

CMI : células mediadoras da imunidade

IO&NS: estresse inflamatório, oxidativo e nitrosativo

Fonte: Adaptado de DUARTE SILVA et al. (2020).

### 2.3 Comprometimento do Sistema Nervoso Central na Doença de Chagas

O SNC é uma rede de células nervosas que integra, de uma forma estruturada, dinâmica, interdependente e interativa, as atividades dos seus diversos componentes e é responsável pela regulação das funções do nosso organismo, controla e coordena as funções de todos os sistemas, e as integra ao meio ambiente, recebendo os devidos estímulos, é capaz de interpretá-los e desencadear respostas adequadas a eles. Segundo GRABOWSKI (2008), as sensações são controladas pelo SNC. No SNC acontecem os pensamentos, as emoções e as memórias (KANDEL, SCHWARTZ e JESSELL, 2003)

A forma nervosa da DC foi observada por CHAGAS (1909), através de perturbações funcionais como retardamento da evolução em crianças com condições intelectuais precárias, ocorrência de convulsões muito frequentes em diversas idades

e infantilismo em adultos. As lesões foram denominadas “focos múltiplos disseminados” em diversas regiões do SNC, atribuindo a essa multiplicidade de localizações a expressão das variantes clínicas da síndrome nervosa. Focos parasitários e focos de inflamação foram descritos desde o encéfalo até a medula espinhal (CHAGAS, 1911).

As manifestações em fase aguda, algumas fatais, impossibilitaram a comprovação e estabelecimento da forma nervosa crônica, que ficou por muito tempo sem ser explorada em pesquisas tanto humanas quanto em modelos experimentais. Pesquisadores ao abordarem portadores crônicos observaram que estes apresentavam alterações cognitivas relacionadas à memória, atenção, alterações no eletroencefalograma e distúrbios de humor (PROST et al. 2000; RASSI JR et al., 2010; SILVA et al., 2010). Apesar do acometimento do SNC ser descrito desde a descoberta da DC, os mecanismos envolvidos na gênese das lesões, e a extensão destas, ainda permanecem pouco esclarecidos.

Conforme afirmativa de Silva, no Portal da Doença de Chagas – Fiocruz, na fase aguda da DC há intensa presença de parasito no tecido cerebral acompanhado de neuroinflamação, mas na fase crônica sugere-se regressão desta inflamação e redução da carga parasitária, ainda que este persista principalmente em astrócitos. Deste modo, se instala a forma nervosa de aspecto mais neurodegenerativo do que neuroinflamatório, cujos mecanismos moleculares precisam ser desvendados. Contudo, a indicação de que intervenções terapêuticas específicas (antidepressivos) e antiparasitárias podem reverter estes processos, já abre perspectivas para uma melhor QV do portador da doença de Chagas acometido por alterações comportamentais como ansiedade e depressão.

Na história natural da DC, pode-se observar o acometimento do SNC na fase aguda e na crônica. Na fase aguda, ocorre a desnervação autonômica, que levará à marcantes repercussões na fase crônica da enfermidade, a penetração do parasita no SNC, clinicamente manifesta como meningoencefalite chagásica aguda. levando a sequelas graves, com manifestações neurológicas, representadas por déficit cognitivo e/ou síndromes cerebelares.

Na fase crônica ocorre a ruptura de ninhos de amastigotas com destruição de neurônios, levando a lesão dos gânglios parassimpáticos. Conforme descrito por BATISTA et al. (2008), a destruição dos neurônios do plexo mioentérico levará,

inicialmente, a uma diminuição da coordenação muscular dos órgãos do tubo digestivo, alterando assim o peristaltismo e aumentando as respostas da musculatura desnervada aos diferentes estímulos. Essa reação mais intensa provoca hipermotilidade, hipertonia e aperistalse pela perda da coordenação dos movimentos que levam a promover dilatação e aumento da estimulação dos órgãos, em decorrência da estase do seu conteúdo, sobrevivendo, então, a hipertrofia. Ao final, a hiperatividade acabará determinando a atonia, levando à formação dos megas, que são caracterizados pela dilatação das vísceras ocas e perda do seu peristaltismo, ocorrendo alterações principalmente no esôfago e no cólon.

Para BATISTA et al. (2008) , não há estudos anatomopatológicos que confirmem que alterações da motricidade, da linguagem e da inteligência, fenômenos pseudo-bulbares, distúrbios paralíticos do oculomotor, síndromes cerebelares, manifestações convulsivas, sejam distúrbios característicos do comprometimento do SNC na fase crônica e tem sido dado maior enfoque às alterações psiquiátricas, cognitivas e comportamentais, provocadas pelas lesões decorrentes da neuroinfecção chagásica crônica. As manifestações decorrentes da denervação parassimpática parecem tornar a pessoa mais suscetível à ação exacerbada do sistema simpático, ou seja, às respostas neurovegetativas relacionadas às emoções, podendo-se mencionar a maior sudorese, e taquicardia e a irritabilidade, fatores que levariam a maior dificuldade de enfrentar problemas sociais cotidianos.

## **2.4 Qualidade de Vida**

O conceito de QV tem sido utilizado por pessoas em geral e por profissionais de diferentes áreas e no contexto da pesquisa científica em diferentes campos do conhecimento. O termo QV foi citado pela primeira vez em 1920, por Pigou, no livro *The Economics of Welfare*, discutindo o suporte governamental para pessoas das classes sociais menos favorecidas e o impacto sobre suas vidas e sobre o orçamento do Estado. Na época não lhe foi dada a devida importância (WOOD-DAUPHINEE, 1999). Na década de 1930, o termo surgiu pela primeira vez na literatura médica (SEIDL e ZANNON, 2004).

Para FLECK et al. (1999), a expressão QV foi usada pela primeira vez pelo presidente dos EUA, *Lyndon Johnson*, em 1964, ao declarar que os objetivos não

podiam ser medidos pelo balanço dos bancos, mas somente pela medida da QV que proporcionavam às pessoas e refere-se a um movimento dentro das ciências humanas e biológicas no sentido de valorizar parâmetros mais amplos que o controle de sintomas, a diminuição da mortalidade ou o aumento da expectativa de vida.

Na década de 1970, o desenvolvimento do bem-estar na Europa e, posteriormente, nos EUA estimulou pesquisas sobre indicadores sociais e em 1977, o termo QV foi incluído como palavra-chave no “*US National Library of Medicine MEDLINE Computer Search System*” (WOOD-DAUPHINEE, 1999).

Na área de saúde, o interesse pela QV é relativamente recente. A Organização Mundial da Saúde (OMS), na Carta Magna de 7 de abril de 1948 propõe:

*“Saúde é a resultante das condições de alimentação, habitação, renda, ambiente, trabalho, emprego, lazer, liberdade, acesso à posse de terra e acesso aos serviços de saúde; é assim, antes de tudo, o resultado das formas de organização social”.*

O termo QV está intimamente relacionado à saúde, referindo-se a um conjunto de domínios associados às diferentes percepções, crenças e expectativas individuais, condições físicas, psicológicas e sociais. Esses domínios podem ser avaliados por aspectos objetivos, isto é, condições funcionais ou de saúde. Podem também ser avaliados por aspectos subjetivos do estado de saúde (TESTA, 1996).

Evidenciam-se duas tendências quanto à conceituação do termo na área de saúde: 1) QV como um conceito genérico aparentemente influenciado por estudos sociológicos, sem se referir a disfunções ou agravos; e 2) QV relacionada à saúde, que parece relacionar-se a enfermidades ou intervenções em saúde (SEIDL E ZANNON, 2004).

Embora não haja um consenso a respeito do conceito de QV, a OMS definiu qualidade de vida, em 1994 (FLECK et al., 1999), como “a percepção do indivíduo de sua posição na vida no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”.

Partindo dessa definição, pode-se dizer que é necessário compreender o ser humano a partir do ponto de vista bio-psico-social. A dimensão biológica refere-se às características biológicas e funcionamento orgânico. A dimensão psicológica compreende os processos afetivos, emocionais e intelectuais, a personalidade, a vida mental, o afeto e o jeito de se relacionar com outras pessoas e com o mundo ao redor.

A dimensão social abrange a influência dos relacionamentos, do convívio com as pessoas e do ambiente em que se vive. Essas três dimensões estão simultaneamente interligadas. É através dessas dimensões que as pessoas reagem às diferentes situações da vida (LIMONGI; RODRIGUES, 1994).

A QV tem sido uma das preocupações das diversas áreas do conhecimento em relação à definição, metodologias de pesquisas e instrumentos de avaliação. No âmbito das práticas associadas aos serviços de saúde, QV é indicador nos julgamentos clínicos de doenças específicas, referindo-se à avaliação do impacto físico e psicossocial que as enfermidades, disfunções ou incapacidades podem acarretar para seus portadores. Avaliar a QV permite uma melhor compreensão do doente e de sua adaptação à condição que a enfermidade lhe impõe (SEIDL E ZANNON, 2004) e a avaliação da QV tem sido cada vez mais utilizada na área da saúde (CICONELLI, 1997).

#### 2.4.1 Avaliação da Qualidade de Vida

A avaliação da QV foi feita baseada no questionário SF-36 (*Short-Form Health Survey*), foi desenvolvido em 1992 por WARE e SHERBOURNE e validado no Brasil por CICONELLI et al. (1999).

É constituído por 36 perguntas, que medem a transição do estado de saúde e são agrupadas em oito domínios, a saber: capacidade funcional (10 itens), aspectos físicos (4 itens), dor (2 itens), estado geral de saúde (5 itens), vitalidade (4 itens), aspectos sociais (2 itens), aspectos emocionais (3 itens) e saúde mental (5 itens), e em duas medidas sumárias – CoF (componente físico) e CoM (componente mental). Os procedimentos de cálculo dos escores seguiram as recomendações dos desenvolvedores do SF-36 (WARE, KOSINKI e GANDEK, 2000). Foram atribuídos escores para cada uma das questões realizadas, e avaliados através de uma escala de zero (0) a cem (100), sendo zero a pior QV e cem (100) a melhor (LAGUARDIA, 2013), como descrito detalhadamente o tópico a seguir.

#### 2.4.2 Significado e interpretação dos resultados do SF-36

- Funcionamento Físico (10 itens):

Pretende medir desde a limitação para executar atividades físicas menores, como tomar banho ou vestir-se, até às atividades mais exigentes, passando por atividades intermédias como levantar ou carregar as compras da mercearia, subir lanções de escadas ou andar uma determinada distância.

Valores baixos nesta dimensão indicam que a pessoa se encontra muito limitada na realização de todas as atividades físicas, incluindo tomar banho ou vestir-se por razões de saúde, e valores elevados significam que a pessoa realiza todos os tipos de atividade física, incluindo as mais exigentes, sem limitações por motivos de Saúde.

- Desempenho Físico (4 itens):

Mede a limitação em saúde devido a problemas físicos, ao tipo e à quantidade do trabalho realizado. Inclui a limitação no tipo usual de tarefas executadas, a necessidade de redução da quantidade de trabalho e a dificuldade de realizar as tarefas.

Valores baixos nesta dimensão indicam problemas com o trabalho ou outras atividades diárias em consequência da Saúde física e valores elevados indicam que a pessoa não tem problemas na realização do trabalho ou de outras atividades diárias em consequência da saúde física.

- Dor Corporal (2 itens):

Representa não só a intensidade e o desconforto causados pela dor, mas também a extensão da forma como interfere nas atividades usuais.

Valores baixos indicam dor muito intensa e extremamente limitativa, valores elevados indicam que a pessoa não apresenta dor ou limitação devido à dor.

- Desempenho Emocional (3 itens):

Mede a limitação em saúde devido a problemas emocionais, ao tipo e à quantidade do trabalho executado. Inclui a limitação no tipo usual de tarefas executadas, a necessidade de redução da quantidade de trabalho e a dificuldade de realizar as tarefas.

Valores baixos na subescala indicam que a pessoa apresenta dificuldades com o trabalho ou outras atividades diárias como resultado de problemas emocionais,

valores elevados nesta subescala indicam que a pessoa não tem dificuldades com o trabalho ou outras atividades diárias devido a problemas emocionais.

- Saúde Geral (5 itens):

Pretende-se medir o conceito de percepção geral da saúde, incluindo não só a saúde atual, mas também a resistência à doença e a aparência saudável, tornando-se assim, menos redundante aos olhos dos responsáveis, relativamente às restantes perguntas.

Valores baixos indicam que a pessoa avalia a sua Saúde como má e acredita que ela provavelmente vai piorar, valores elevados indicam que a pessoa avalia a sua saúde como excelente.

- Vitalidade (4 itens):

Inclui os níveis de energia e de fadiga. Esta escala permite captar melhor as diferenças de bem-estar. Valores baixos significam que a pessoa se sente cansada e exausta a maior parte do tempo e valores elevados indicam que a pessoa se sente animada e cheia de energia.

- Funcionamento Social (2 itens):

Pretende captar a quantidade e a qualidade das atividades sociais, assim como o impacto dos problemas físicos e emocionais nas atividades sociais do respondente.

Quando apresenta valores baixos indica que os problemas emocionais e físicos interferem de uma forma extrema e frequente com as atividades sociais normais, valores elevados indicam que a pessoa realiza as atividades sociais normais sem que problemas físicos ou emocionais interfiram.

- Saúde Mental (5 itens):

Inclui questões referentes a quatro das mais importantes dimensões da saúde mental, nomeadamente a ansiedade, a depressão, a perda de controlo em termos comportamentais ou emocionais e o bem-estar psicológico. Valores baixos indicam que a pessoa se encontra sempre nervosa e deprimida, valores elevados indicam que a pessoa se sente em paz, feliz e em calma.



### 2.4.3 Associação entre Doença de Chagas, Depressão e Qualidade de Vida

A doença física frequentemente representa a maior ameaça ao sentimento de competência e domínio de uma pessoa (TARDIVO, 2010). Os transtornos depressivos muitas vezes estão associados a outras condições clínicas, dificultando o diagnóstico e o tratamento eficaz e interferindo na QV, que também é afetada pela depressão (CHIU, 2000).

Observa-se que as pessoas com depressão tem uma QV mais comprometida que as pessoas sem depressão (TARDIVO, 2010). A presença de uma condição médica, seja doença, hospitalização, uso de medicamentos, procedimentos médicos, aumenta significativamente o risco da ocorrência de depressão. A presença do estresse associada ao impacto do adoecer e suas consequências também pode contribuir para o aumento da depressão no contexto médico (FRÁGUAS JR E FIGUEIRÓ, 2000).

A depressão, quando associada a outra condição médica, pode ser: uma co-morbidade, uma resposta ao adoecer, ou uma consequência direta de uma alteração fisiológica da enfermidade clínica de base (GALIZZI, 2000).

A associação entre depressão e doença clínica é muito freqüente e quando está presente leva à pior evolução, menor aderência às orientações terapêuticas, pior QV e maior morbimortalidade como um todo; depressão e doenças clínicas quase sempre se retroalimentam, interagindo para criar situação deteriorante (TENG; HUMES; DEMETRIO, 2005).

A depressão aumenta o risco de várias doenças, porque os estados depressivos associam-se a pensamentos negativos. Há relatos de piora da doença quando as pessoas perdem as esperanças e melhoram quando a esperança é renovada.

A toxicidade das emoções negativas contribui para o elevado índice de depressão e ansiedade entre pessoas com doenças crônicas (COHEN; RODRIGUEZ, 1995).

TENG, HUMES e DEMETRIO (2005), identificaram estudos demonstrando que: 1) a depressão piora a mortalidade e a morbidade de cardiopatas; 2) a mortalidade desses pacientes pode ser 3,1 vezes maior quando comparado a

cardiopatas não-deprimidos; e 3) a presença de depressão em pessoas sadias aumenta o risco de eventos cardíacos.

GALIZZI (2000, p.97), ressalta que a depressão aumenta o número de complicações e diminui a resposta ao tratamento da condição médica de base. Dessa forma, prolonga a evolução, acarretando prejuízos sociais e econômicos de grande importância, pelo aumento do número de dias de afastamento do trabalho e pelo encarecimento dos custos com os atendimentos médicos e exames complementares que se multiplicam.

A depressão afeta a QV (TRENTINI et al., 2006), sendo mais elevada em pessoas incapacitadas do que em não incapacitadas. A depressão precede o início da incapacidade e, por si só, não somente pode levar à incapacidade e declínio na QV como também interage com outros sistemas corporais, agravando e reduzindo ainda mais a QV, por propiciar o surgimento de outras doenças somáticas. A depressão acrescenta mais um risco, mesmo quando os efeitos de algum distúrbio físico estão sob controle (CHIU, 2000).

FLECK (2009), em pesquisa na literatura, encontrou estudos que evidenciam comprometimento social e ocupacional relacionado com a depressão. Pacientes deprimidos apresentam limitações prolongadas em múltiplos domínios de funcionamento e bem-estar, igualando-se ou ultrapassando as limitações causadas por doenças crônicas de outra natureza. A melhora dos sintomas de depressão também melhora a capacidade ocupacional. Por sua vez, a redução de QV associada à presença dos sintomas depressivos é comparável aos de pessoas fisicamente doentes.

GAYNES, BURNS e TWEED et al. (2002), ressaltam que, dentre as comorbidades em doentes crônicos, a depressão é uma das que mais afetam a QV. Ela pode exacerbar os efeitos da doença primária e ser também um fator independente que causa prejuízo e sofrimento.

Finalmente, é importante ressaltar que a depressão é uma condição que pode estar associada a múltiplas doenças clínicas ou psiquiátricas e que compromete a QV do paciente tanto quanto as doenças crônicas (WELLS; STEWART; HAYS et al., 1989). Por isso, é importante que se realizem pesquisas sobre avaliação de QV em portadores de doenças crônicas sobre a influência da depressão na QV desses indivíduos.

A importância de identificar a depressão nos pacientes portadores da DC, se pauta na investigação da relação do sistema imune com a evolução da doença em suas diversas formas na fase crônica. A recuperação de uma infecção requer a geração de uma resposta imunológica eficiente. O desenvolvimento da sintomatologia para a DC pode, portanto, estar relacionado a processos psicológicos, como o estresse, depressão e a resiliência. E como a exposição a acontecimentos ou circunstâncias vitais estressoras podem interferir no funcionamento do sistema imune, isto explicaria a relação entre a ocorrência de acontecimentos estressores psicossociais e o surgimento de sintomas em diversas doenças (MOTA et al., 2006).

## 2.5 Sistema Imune

O sistema imune é composto de duas subdivisões principais de grande interligação. A resposta inata ou pré-formada é a resposta adaptativa ou reativa a um novo estímulo. A primeira linha de defesa contra organismo invasor é o sistema inato, enquanto o sistema imune adaptativo age como uma segunda linha de defesa e protege contra a reexposição ao mesmo patógeno.

Embora esses dois ramos do sistema imune tenham funções distintas, há interconexão entre eles (isto é, componentes do sistema imune inato influenciam o sistema imune adaptativo e vice-versa). Ambas possuem componentes celulares e humorais, sendo as suas funções a de proteção. Todas as células do sistema imune têm sua origem na medula óssea e elas incluem células mielóides (neutrófilos, basófilos, eosinófilos, macrófagos e células dendríticas) e linfóides (linfócitos B, linfócitos T e células assassinas naturais ou células NK [do Inglês Natural Killer]) que se diferenciam, conforme evidenciado no Quadro 08.

Quadro 08 – Diferenciação da imunidade não específica e específica

IMUNIDADE NÃO ESPECÍFICA	IMUNIDADE ESPECÍFICA
A resposta independe do antígeno	A resposta depende do antígeno
Há resposta imediata e máxima	Há período de latência entre a exposição e a resposta máxima
Não específica a antígeno	Específica a antígeno
Exposição não resulta em memória imunológica	Exposição resulta em memória imunológica

Fonte: Autor.

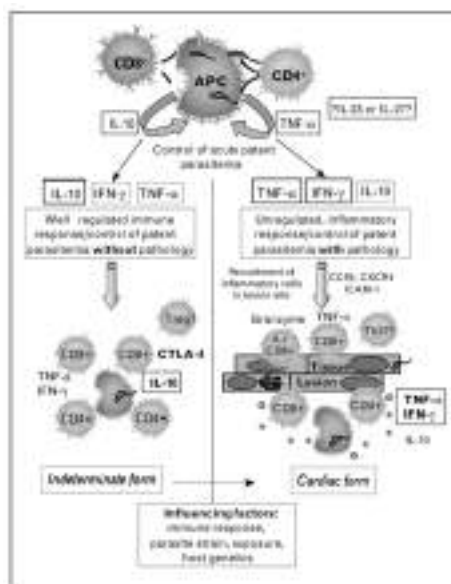
A célula mielóide progenitora (tronco) na medula óssea produz eritrócitos, plaquetas, neutrófilos, monócitos/macrófagos e células dendríticas enquanto células linfóides progenitoras (tronco) produzem células NK, T e B. Para o desenvolvimento das células T as células precursoras de células T devem migrar para o timo onde sofrem diferenciação em dois tipos distintos de células T, as células T auxiliares CD4+ e as células T pré-citotóxicas CD8+. Dois tipos de células T auxiliares são produzidos no timo: As células TH1, que ajudam as células pré-citotóxicas CD8+ a se diferenciarem em células T e as TH2, que ajudam as células B a se diferenciarem em plasmócitos, que secretam anticorpos. e, portanto, podem responder à forma biologicamente ativa da vitamina D, a 1,25 Dihidroxitamina D(3) pois ela é um hormônio que regula o crescimento e a diferenciação de vários tipos de células apresentando propriedades imunorreguladoras e anti-inflamatórias. Portanto as células envolvidas nas respostas imunes inatas e adaptativas - incluindo macrófagos, células dendríticas, células T e células B - expressam o receptor de vitamina D (VDR) e podem produzir e responder a 1,25 dihidroxivitamina D (ADORINI; PENNA, 2008).

Estudos *in vitro* demonstraram que a vitamina D inibe atividade pró-inflamatória de células Th1, e a produção de citocinas, tais como IL-2, interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) e o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). A 1,25(OH)<sub>2</sub>D exerce efeito inibitório sobre a proliferação de células T, podendo alterar o perfil de citocina para o fenótipo Th2, mais anti- inflamatório e imunorregulador (PEELEN, 2011).

Entre os efeitos imunomoduladores demonstrados destacam-se: diminuição da produção de interleucina-2 (IL-2), do interferon-gama (INF $\gamma$ ) e do fator de necrose tumoral (TNF); inibição da expressão de IL-6 e inibição da secreção e produção de autoanticorpos pelos linfócitos B (MARQUES et al., 2010).

A infecção pelo *T. cruzi*, semelhante ao que ocorre em outras infecções por micro-organismos patogênicos intracelulares, mobiliza diversos mecanismos efetores do sistema imune, havendo a ativação de fatores relacionados à imunidade inata e à imunidade adquirida. Durante seu desenvolvimento, o parasita desenvolve uma série de mudanças que o capacita a sobreviver no hospedeiro vertebrado, como a expressão de moléculas em sua superfície com capacidade de interferir na ativação das vias clássica e alternativa do Complemento (Figura 11).

Figura 11 - Modelo imunorregulatório na Doença de Chagas Crônica Indeterminada e Cardíaca



FONTE: DUTRA e GOLLOB (2008).

Dentre as principais funções da Vitamina D no sistema imunológico podemos destacar: regulação da diferenciação e ativação de linfócitos CD4; aumento do número e função das células T reguladoras (Treg); inibição *in vitro* da diferenciação de monócitos em células dendríticas; diminuição da produção das citocinas interferon-gama, IL-2 e TNF- $\alpha$ , a partir de células Th1 e estímulo da função celular Th2 helper; inibição da produção de IL-17 a partir de células Th17 e estimulação de células T NK *in vivo* e *in vitro* e inibição da expressão de IL-6 e inibição da secreção e produção de autoanticorpos pelos linfócitos B (MARQUES et al., 2010) (Figura 12). A vitamina D atua regulando a diferenciação das células T CD4, aumentando a proliferação de células Treg, atuando na manutenção da auto tolerância imunológica e controle de resposta autoimune. Impede diferenciação de monócitos e células dendríticas, atua na troca do fenótipo Th1 para Th2 com maior tolerância imunológica; diminui expressão das células Th17 envolvidas na autoimunidade e redução da produção de IL-17 e IL-23; Estimula a atividade de células Treg, interrupção da diferenciação de células B e inibição da síntese de imunoglobulinas.

A 1,25(OH) $_2$ D exerce efeito inibitório sobre a proliferação de células T, podendo alterar o perfil de citocina para o fenótipo Th2, mais anti- inflamatório e imunorregulador (PEELEN, 2011).

Com base na produção ectópica de vitamina C e na presença de receptores de vitamina C em tecidos não relacionados com a fisiologia óssea, as propriedades

imunorreguladoras da vitamina D têm sido cada vez mais caracterizadas. Vários mecanismos têm sido propostos para explicar a participação da vitamina D na fisiologia do sistema autoimune conforme a Tabela 4.

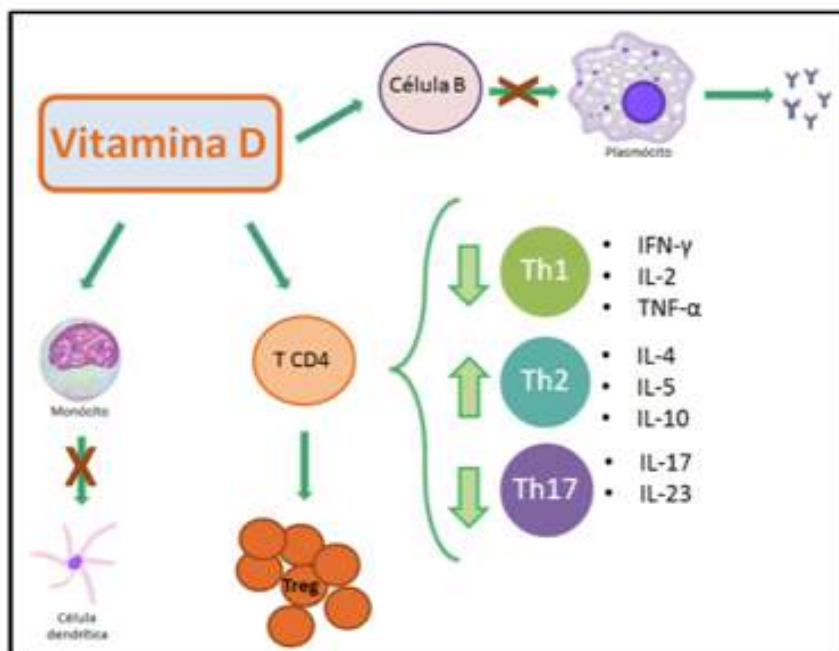
Tabela 4 – Ações da Vitamina D

População celular alvo	Efeito mediado pela 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>
<b>CAA (monócitos, macrófagos, células dendríticas)</b>	<p>Efeito inibitório das moléculas de expressão MHC classe II</p> <p>Efeito inibitório da expressão das moléculas coestimulantes (CD40, CD80 e CD86) e outras proteínas indutoras de maturação (CD1a, CD83)</p> <p>Aumento da capacidade quimiotática e fagocítica de monócitos e de citotoxicidade contra células tumorais e bactérias</p> <p>Inibição da maturação de células dendríticas</p> <p>Indução de células dendríticas tolerogênicas capazes de induzir células Treg</p> <p>Inibição da liberação de IL-12 p70</p> <p>Inibição de citocinas pró-inflamatórias IL-1 e TNF por monócitos e macrófagos</p>
<b>Linfócitos T</b>	<p>Inibição da proliferação de linfócitos T, secreção de citocinas e progressão do ciclo celular de G1a para G1b</p> <p>Aumento da produção de IL-4, IL-5, IL-10</p> <p>Inibição de IL-12, INF-<math>\gamma</math> e IL-2</p> <p>Inibição da ativação de linfócitos T antígeno-específicos</p> <p>Inibição da expressão de FasL por linfócitos T ativados</p>
<b>Células B</b>	<p>Expressão do RVD</p> <p>Supressão da secreção de IgE</p>
<b>Linfócitos NK</b>	Inibição INF- $\gamma$

CAA: célula apresentadora de antígeno (CAA); MHC: complexo maior de histocompatibilidade; IL: interleucina; TNF: fator de necrose tumoral; FasL: ligante da Fas; INF- $\gamma$ : interferon gama; RVD: receptor de vitamina D; NK: *natural killer*.

Fonte: MARQUES et al. (2010).

Figura 12 - Vitamina D e imunorregulação



Fonte: MARQUES et al. (2010).

A vitamina D atua regulando a diferenciação das células T CD4, aumentando a proliferação de células Treg, atuando na manutenção da auto tolerância imunológica e controle de resposta autoimune. Impede diferenciação de monócitos e células dendríticas, atua na troca do fenotipo Th1 para Th2 com maior tolerância imunológica; diminui expressão das células Th17 envolvidas na autoimunidade e redução da produção de IL-17 e IL-23.; estimula a atividade de células Treg, interrupção da diferenciação de células B e inibição da síntese de imunoglobulinas.

A vitamina D parece interagir com o sistema imunológico através de sua ação sobre a regulação e a diferenciação de células como linfócitos, macrófagos e células natural killer (NK), além de interferir na produção de citocinas *in vivo* e *in vitro*. Entre os efeitos imunomoduladores demonstrados destacam-se: diminuição da produção de interleucina-2 (IL-2), do interferon-gama (INFγ) e do fator de necrose tumoral (TNF); inibição da expressão de IL-6 e inibição da secreção e produção de autoanticorpos pelos linfócitos B.

De maneira geral, o efeito da vitamina D no sistema imunológico se traduz em aumento da imunidade inata associada a uma regulação multifacetada da imunidade adquirida.

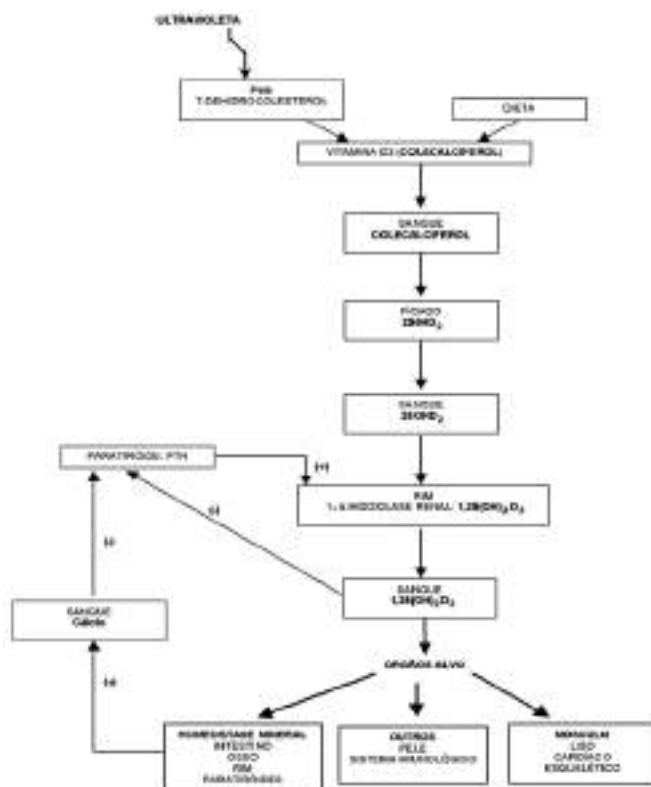
## 2.6 Vitamina D

Através da sua interação com paratireoides, rins e intestino, a vitamina D ou calciferol é um hormônio esteroide cuja principal função consiste na homeostase do cálcio, formação e reabsorção óssea (ARSNON, 2007).

O 7-deidrocolesterol presente na derme e epiderme é transformado em vitamina D<sub>3</sub>, a partir da exposição aos raios ultravioleta B (UVB), que não é metabolicamente ativa sendo então transportada pela corrente sanguínea até o fígado, onde sofre uma hidroxilação no carbono 25, tornando-se a 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] ou calcidiol. Os rins a convertem para a forma biologicamente ativa 1,25-di-hidroxivitamina D

A 25(OH)D], que é dosada laboratorialmente serve para avaliar a reserva orgânica de vitamina D pois seus níveis plasmáticos refletem a reserva corporal de vitamina D, e é a forma circulante mais estável (Figura 13). A 25(OH)D é depositada no tecido gorduroso (MARQUES et al., 2010; MARSHALL, 2017).

Figura 13 – Metabolismo da Vitamina D



Fonte: MARQUES et al. (2010).



A produção da 25(OH)D no fígado, é rápida, e seus níveis plasmáticos refletem a reserva corporal de vitamina D. Para a ativação da vitamina D ocorre uma hidroxilação na posição 1, nas mitocôndrias dos túbulos contornados proximais do rim, sob ação da enzima 1- $\alpha$  hidroxilase, transformando-se em 1,25 dihidroxivitamina D [1,25(OH)<sub>2</sub>D]. Esta passagem renal, ao contrário da hepática, é estreitamente regulada por muitos fatores. A elevação plasmática do PTH e a diminuição do fosfato estimulam a atividade da 1- $\alpha$  hidroxilase. A 1,25(OH)<sub>2</sub>D retro regula sua produção, inibindo a atividade da 1- $\alpha$  hidroxilase, o mesmo ocorrendo com a redução do PTH e a elevação do fosfato.

A nível celular, a 1,25(OH)<sub>2</sub>D se liga-se ao receptor específico, o receptor de vitamina D (VDR). Os receptores tipo VDR estão presentes em inúmeros tipos celulares, como as células hematopoiéticas, linfócitos, células epidérmicas, células pancreáticas, neurônios, cardiomiócitos, células do músculo liso vascular e endotélial, além de osteoblastos, osteoclastos, epitélio do intestino delgado e células tubulares renais, por isto a vitamina D tem atuação sobre tantos sistemas, como o endócrino, o imunológico, o reprodutor, o sistema nervoso central e o aparelho cardiovascular, evidenciando as inúmeras implicações da sua deficiência para a saúde (MARQUES et al., 2010).

Hoje sabe-se que a vitamina D é um hormônio esteróide que possui diversos efeitos pleiotrópicos em tecidos específicos que se explica pela expressão do receptor nuclear de vitamina D (RVD) em tecidos diferentes e pelos muitos genes que são alvo de suas ações (HOLICK, 2011).

A função da vitamina D inclui a regulação do sistema imunológico e efeitos antiproliferativos nas células, podendo ainda desempenhar papel importante na fisiologia do sistema cardiovascular. Os mecanismos pelos quais a vitamina D exerceria seus efeitos cardio e vasculoprotetores ainda não estão completamente esclarecidos, mas há inúmeras evidências de que ela possa exercer importantes papéis na regulação do sistema renina-angiotensina (SRA), como sensibilizador à insulina, atuação na regulação imune e efeitos antiateroscleróticos e antifibróticos. Baixas concentrações estariam ligadas a hipertensão, diabetes e dislipidemia e na atuação das citocinas inflamatórias, além de ações cardíacas e vasculares diretas (MONTEIRO JUNIOR, 2014; MICHOS, 2021).

### 2.6.1 Vitamina D e Coração

Há evidências que a vitamina D apresenta papel importante no desenvolvimento da miocardiopatia dilatada e no remodelamento cardíaco, visto que as células da musculatura cardíaca apresentam receptores de vitamina D (RVD) e proteínas ligadoras de calcitriol (POLAT, 2015) e existem fortes associações entre hipovitaminose D e hipertensão arterial sistêmica (HAS), síndrome metabólica (SM), diabetes mellitus (DM) e aterosclerose, podendo representar, pois, um fator de risco cardiovascular emergente.

Apesar destes estudos observacionais relacionarem sua baixa concentração (dosada na forma de 25-hidroxivitamina D – 25(OH)D) a aumento de doença coronária, infarto agudo do miocárdio (IAM), Acidente Vascular Cerebral (AVC), doença arterial periférica, IC e mortalidade geral, eles são passíveis de muitos vieses e confundidores, como o fato de que indivíduos com vitamina D em valores mais altos costumam ter dieta mais saudável e realizar mais atividade física. Além disso, a vitamina D é lipossolúvel e pessoas obesas tendem a ter níveis circulantes menores, entretanto, estudos clínicos randomizados (Quadro 9), subsequentes, falharam em demonstrar benefícios CV ao se suplementar a vitamina D, portanto há evidências atuais que a suplementação de vitamina D não reduz o risco CV (SAPONARO, 2019; MICHOS, 2021; GRÜBLER, 2017; MUSCOGIURI et al., 2019).

Dados sugerem que o déficit de Vitamina D contribui para os elevados níveis de IL-17 e TNF $\alpha$  e, assim, contribui para o desenvolvimento de ICC (MILOVANOVIC, 2012).

ZITTERMANN (2003), e colaboradores, mostraram que a deficiência de vitamina D contribui para alterações no metabolismo intracelular do cálcio, provocando assim modificação do metabolismo mineral, e disfunção do miocárdio em pacientes com IC já que o cálcio intracelular e sua ligação à troponina C é um elemento central no mecanismo de contração e relaxamento das células miocárdicas.

A contração da fibra muscular deve-se à interação das proteínas actina e miosina, reguladas pela entrada de cálcio do ambiente extracelular durante a ativação da célula cardíaca. Neste contexto, a hipocalcemia exerce um efeito inotrópico negativo nas fases de contração-excitação, causando disfunção sistólica e diastólica

progressiva e condução cardíaca, com prolongamento característico do intervalo QT do ECG (JOHNSON et al., 2010) .

A associação entre hipovitaminose D e marcadores inflamatórios e de aterosclerose subclínica tem sido relatada em vários estudos transversais e de pequeno porte. Assim, os níveis séricos de 25(OH)D tem correlação negativa com proteína C-reativa ultrasensível (PCR-US) e microalbuminúria. Por outro lado, importantes evidências associando hipovitaminose D com DCV, obtidas a partir de grandes cortes e alguns estudos transversais, também têm sido publicadas (MONTEIRO JUNIOR, 2014).

O déficit de vitamina D se relaciona com piora na QV e redução do desempenho funcional, atribuída a anormalidades das funções sistólica e diastólica do Ventrículo Esquerdo (VE) e do sistema vascular, podendo contribuir, portanto, na gênese ou na progressão da insuficiência (JORGE et al., 2012).

#### Quadro 09 – Os principais são os estudos ViDA, VITAL e D2D

Estudo ViDA: avaliou participantes de 50 a 84 anos que receberam dose inicial de vitamina D de 200.000 UI, seguido de doses mensais de 100.000 UI. Não houve redução de eventos cardiovasculares (IAM, AVC e IC) ou mortalidade;
Estudo VITAL: avaliou 25.871 participantes maiores de 50 anos que receberam 2.000 UI/dia ou placebo e não mostrou redução de IAM, AVC ou mortalidade cardiovascular, mesmo em quem tinha 25(OH)D mais baixa;
Estudo D2D: comparou a dose de 2.000 UI/dia com placebo em pacientes pré-diabéticos e não encontrou redução significativa da incidência de diabetes.

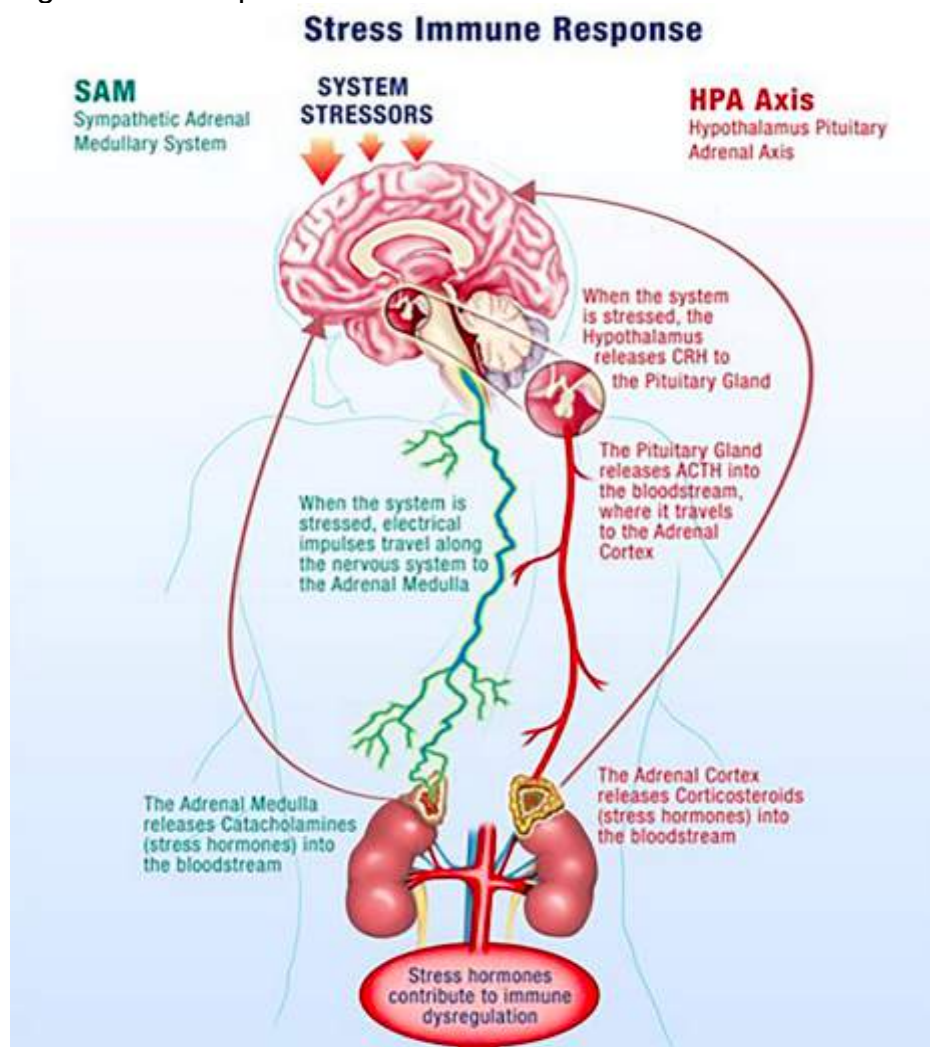
Fonte: <https://pebmed.com.br/vitamina-d-e-calcio-quais-as-implicacoes-na-saude-cardiovascular/>

#### 2.6.2 Vitamina D, Qualidade de Vida e Depressão

A atuação do stress sob o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e do eixo simpático-adrenal-medular (SAM) elevam os hormônios do estresse, como o cortisol das glândulas suprarrenais e resultam em reduções na imunidade celular além da hiperatividade do eixo HPA. A hiperatividade do eixo HPA na depressão maior é um dos achados mais consistentes em psiquiatria. Um percentual significativo de pacientes com depressão maior apresenta concentrações aumentadas de cortisol (Figura 14). Um percentual significativo de pacientes com depressão maior apresenta concentrações aumentadas de cortisol (o glicocorticóide endógeno nos seres

humanos) no plasma, na urina e no fluido cerebrospinal (LCR) (JURUENA et al., 2004).

Figura 14 – Resposta immune ao stress



Fonte: Adaptada do *Frontiers in Microbiology* | Rooney et al. (2019).

Há vários estudos que correlacionam as baixas concentrações de vitamina D com sintomas depressivos (DANA-ALAMDARI, 2015).

A saúde e a doença envolvem aspectos econômicos socioculturais e experiências pessoais, daí o interesse pelo conceito QV que, apesar de ser relativamente novo, é determinante do processo saúde-doença que é multifatorial e complexo (SEIDL E ZANNON, 2004). A avaliação de QV vem crescendo em importância como medida de resultados de tratamento em medicina.

A saúde e a doença envolvem aspectos econômicos socioculturais e experiências pessoais, daí o interesse pelo conceito QV que, apesar de ser

relativamente novo, é determinante do processo saúde-doença que é multifatorial e complexo (SEIDL E ZANNON, 2004). A avaliação de QV vem crescendo em importância como medida de resultados de tratamento em medicina.

A QV é afetada pela depressão (CHIU, 2000). A depressão é uma desordem psiquiátrica que pode cursar com alterações do próprio humor, e com sintomas vegetativos, que podem perdurar por semanas ou meses. O predomínio de sintomas de tristeza, alterações psicomotoras e de sono, redução do grau de concentração, variação de peso corporal e perda de energia podem ocorrer na depressão que é acompanhada por ativação das respostas imunoinflamatórias tais como aumento no número de leucócitos sanguíneos periféricos, aumento da razão entre CD4+/ CD8+, elevação de proteínas plasmáticas de fase aguda (heptoglobina e proteína C-reativa), redução do número de linfócitos e da atividade de células natural killer (NK), diminuição da resposta celular a mitógenos, alteração na expressão de antígenos e aumento sérico de citocinas pró inflamatórias (IL-6 e IL-2) e seus receptores. Estas alterações inflamatórias podem estar relacionadas à fisiopatologia da depressão (MARCHI, 2011).

A vitamina D pode ter efeitos imunomoduladores, e as concentrações séricas de 25 (OH) D foram inversamente relacionadas aos marcadores inflamatórios sistêmicos, como PCR (JIN et al., 2020).

A hipovitaminose D pode diminuir a QV desses pacientes com DC. A imunomodulação mediada pela vitamina D, especialmente a produção de peptídeos antimicrobianos como a catelicidina LL-37, pode estar relacionada à gravidade e aos sintomas da DC (OLIVEIRA JUNIOR, 2019) Níveis reduzidos de vitamina D sugerem uma associação com a forma cardíaca de DC. São necessários estudos que investiguem os papéis da vitamina D e LL-37 na resposta imune e suas associações com polimorfismos VDR (receptor de vitamina D) e susceptibilidade à doença.

### 2.6.3 Vitamina D x Obesidade

A deficiência de micronutrientes, como o cálcio e a vitamina D, é frequente em diversos países, independentemente do estado nutricional, porém sua magnitude é maior em crianças com excesso de peso. A deficiência de vitamina D está associada

a fatores de risco cardiometabólicos (por exemplo, hipertensão, resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2, obesidade e dislipidemia) (BUYUKINAN et al., 2012).

STOKIC et al. (2015), estudaram 50 pacientes obesos (índice de massa corporal - IMC:  $43,5 \pm 9,2$  kg / m) e 36 participantes com peso normal (IMC:  $22,6 \pm 1,9$  kg / m). A prevalência de deficiência de vitamina D (25-hidroxivitamina D, 25 (OH) D  $<50$  nmol / L) foi de 88% entre os obesos e 31% entre os não-obesos; os níveis de 25 (OH) D foram menores no grupo obeso. Houve correlação negativa entre o nível de vitamina D e os indicadores antropométricos de obesidade: IMC ( $r = -0,64$ ;  $P < 0,001$ ), circunferência da cintura ( $r = -0,59$ ;  $P < 0,001$ ) e percentual de gordura corporal ( $r = -0,64$ ;  $P < 0,001$ ), bem como com insulina plasmática em jejum ( $r = -0,35$ ;  $P < 0,001$ ) e modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina ( $r = -0,35$ ;  $P < 0,001$ ). Em conclusão, observamos uma maior prevalência de deficiência de vitamina D entre os obesos e isso foi associado a um perfil de risco cardiometabólico proaterogênico.

Segundo NAVARRO et al. (2013), a obesidade/ sobrepeso ocorre em 86% dos pacientes com chagas indeterminada, sendo que 48% deles apresentavam síndrome metabólica. Como alguns estudos apontam que a população brasileira possui mais de 50% de indivíduos acima do peso, sugere-se que os cuidados com esses pacientes sejam os mesmos que os tomados com a população geral. Sendo assim, a avaliação precoce de patologias crônicas associadas a estilos de vida inadequados, como sobrepeso/obesidade, torna-se extremamente importante na prevenção e tratamento da DC, principalmente a forma cardíaca, contribuindo assim para a melhora na QV.

A deficiência da vitamina D no obeso, pode estar relacionada ao sequestro da mesma pelo tecido adiposo, mesmo que de forma controversa, já que a gordura animal não é considerada boa fonte de vitamina D, com exceção dos óleos de peixe. Há evidências que a diminuição da vitamina D relaciona-se inversamente com o aumento do peso e da circunferência abdominal e conseqüentemente do Índice de Massa Corpórea (IMC), tendo importante papel na obesidade e no risco para doenças cardiovasculares.

#### 2.6.4 Vitamina D e o Sistema Imune

A Vitamina D tem atividade imunomoduladora, influenciando a maturação, crescimento, diferenciação, apoptose, adesão celular, produção e inibição de citocinas, expressão de peptídeos antimicrobianos em diferentes células do sistema imune e aumento do “burst oxidativo”, sobretudo em macrófagos, facilitando a motilidade dos neutrófilos e a função fagocítica, reduzindo as respostas inflamatórias locais e sistêmicas. Isso pode estar relacionado ao fato de que o VDR está expresso nas células do sistema imunológico.

A forma ativa da vitamina D, a 1,25(OH)2D3, inibe a proliferação de linfócitos B e induz a apoptose, reduzindo a geração de células B de memória, a diferenciação em plasmócitos e produção de imunoglobulinas. Em células dendríticas, a 1,25(OH)2D3 também pode estimular a produção de IL-10, inibir o desenvolvimento celular, diminuir a capacidade de apresentação de antígeno – reduzindo a expressão de MHC-II e moléculas coestimuladoras –, e produção de IL-12, com consequente desenvolvimento de linfócitos Th1. Nos monócitos e macrófagos, a 1,25(OH)2D3 pode aumentar a capacidade de quimiotaxia, fagocitária e produção de IL-10 e catelicidinas.

Nas células T ativas a expressão de VDR e 1- $\alpha$ -hidroxilase reduz a produção de INF- $\gamma$ , IL-2, IL-6, IL-17, IL-22 e IL-23 e aumenta a produção de IL-4, IL-5 e IL-10. Há também a inibição da estimulação de Th1 e Th17 e proliferação de Th2 e outras células T. A estimulação de resposta baseada em Th2 pode combater infecções causadas por microrganismos extracelulares como parasitas, protozoários e fungos através de imunoglobulinas IgE e eosinofilia (OLIVEIRA JUNIOR, 2019).

A capacidade da vitamina D em modular o sistema imune inato representa um importante papel no combate a diversas doenças infecciosas. Isso se dá pelo fato de que a vitamina D regula a expressão de peptídeos antimicrobianos, que são responsáveis pela eliminação de patógenos e por isso considerados antibióticos endógenos.

Na infecção pelo *T. cruzi*, LEON RODRIGUEZ et al. (2016) sugeriram que a vitamina D influencia a resposta inflamatória, regulando a expressão de citocinas pró-inflamatórias como IFN- $\gamma$ , IL-12 e IL-17 e assim favorecendo a persistência parasitaria, o que pode aumentar a predisposição para o desenvolvimento de complicações mais graves da DC. Além da variação dentro do gene VDR poder afetar

a resposta imune contra o *T. cruzi*, aumentando a probabilidade de complicações cardíacas em indivíduos infectados.

## 2.7 Proteína C Reativa

A PCR foi identificada por Willian e Francis em 1930 e desde então vem sendo utilizada de forma rotineira na avaliação dos pacientes com doenças inflamatórias de naturezas diversas sendo detectada em inúmeros processos inflamatórios infecciosos e não infecciosos como também nas artrites reumatóides, inflamações intestinais, apendicite aguda, aterosclerose e isquêmicos como o infarto do miocárdio e também nos processos neoplásicos (PEARSON et al., 2003) e seu nome foi derivado da sua capacidade de precipitar o polissacarídeo-C do *Streptococcus pneumoniae* na fase aguda da pneumonia pneumocócica, sendo a primeira proteína de fase aguda descrita (AGUIAR, 2013).

É uma alfa globulina de fase aguda, com massa molecular de aproximadamente 105 KDa. e pertence à classe das pentaxinas. É composta de cinco subunidades idênticas globulares cíclicas. Seus principais efeitos biológicos são a modulação da função dos polimorfonucleares, ativação do complemento e ativação da fagocitose. Seus níveis séricos PCR aumentam rapidamente após trauma agudo, infecção ou outros processos inflamatórios. É produzida e sintetizada pelo fígado em resposta a liberação de citocinas na circulação, pela ativação dos leucócitos. É modulada pela ação da interleucina-6 (IL6) e parece ser estimulada por uma ação da interleucina-1 (IL-1) em resposta à presença de substâncias geradas pelo processo inflamatório (GANTER et al., 1989; DINARELLO, 1999; CANNON, 2000). As citocinas e a PCR elevam-se na medida em que o processo mórbido se torna mais intenso e devem permanecer elevados durante vários dias antes de retornarem ao normal(SILVA, 2009)

A dosagem da PCR é determinante direta de fase aguda de inflamação e se eleva na presença de quadros inflamatórios e esta associada a severidade da Insuficiência cardíaca (KRAMER et al., 2020; PELLICOR et al., 2020), A PCR plasmática mais elevada está associada a um pior perfil hemodinâmico e neuro-hormonal e a uma pior qualidade de vida (ANAND et al., 2005), sendo um excelente biomarcador de doenças cardiovasculares e um forte preditor independente e de



eventos cardiovasculares adversos. Sendo o marcador inflamatório mais estudado, por promover a interação entre imunidades humoral e celular (PASCERI, WILLERSON e YEH, 2000).

Conforme publicação em 2003 da AHA e do CDC (American Heart Association e o Centro Americano de Controle de Doenças), as características desejáveis para um marcador inflamatório de risco cardiovascular incluem: 1: a capacidade de padronizar o ensaio e controlar a variabilidade da medida; 2: independência de fatores de risco estabelecidos; 3: associação com doença cardiovascular clínica em estudos prospectivos; 4: a presença da população normal para orientar a interpretação dos resultados; 5: a capacidade de melhorar a predição global, além dos fatores de risco tradicionais; 6: generalização de resultados para vários grupos da população, e; 7: um custo aceitável dos ensaios (PEARSON et al., 2003).

A National Academy of Clinical Biochemistry 2009 (NACB) em suas diretrizes publicadas em 2009, concluiu que, dentre os biomarcadores avaliados, apenas a PCRus preencheu todos os critérios para aceitação como um biomarcador de avaliação de risco e prevenção primária (GREENLAND et al., 2010).

Considerando-se que o processo inflamatório está presente na patogênese da DCH e que existem evidências de que a PCR é marcador da presença e intensidade de inflamação, este trabalho se propôs a avaliar e correlacionar os níveis séricos da PCR com a forma cardíaca da doença de Chagas.

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

Estudo de coorte prospectivo. Trata-se de investigação primária de uma série de casos, realizado com método indutivo, que possibilitará a análise do projeto. Será uma pesquisa clínica observacional, longitudinal e quantitativa associada a avaliação comparativa de depressão, QV, função cardíaca, avaliação de marcador inflamatório (PCR) antes e após a reposição de vitamina D em pacientes com DC, outras cardiopatias e saudáveis.

#### 3.1 Metodologia da Pesquisa

O estudo foi realizado através da aplicação de entrevistas, utilizando-se dados qualitativos e quantitativos que foram levantados com o recurso dos seguintes instrumentos: questionários devidamente formulados com uma avaliação dos sintomas de depressão e QV (Inventário de depressão de Beck e Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36). A estrutura do questionário contém os dados pessoais e profissionais dos pacientes bem como sobre a DC e o seu perfil psicológico e avaliação cardiovascular (realização de ECG, ECO, radiografia (RX) de tórax) e dosagem de PCR e de vitamina D e reavaliação posterior a administração de vitamina D é dividido em 3 etapas:

O estudo foi dividido em 3 etapas.

1ª- Mostrar a epidemiologia deste grupo de pacientes, a relação entre a PCR, vitamina D, depressão e exames complementares;

2ª - Avaliar o comportamento dos grupos após reposição da vitamina D; e

3ª – Quantificar a melhora da QV após reposição da vitamina D.

O *screening* da vitamina D foi realizado conforme publicação do Guideline da Sociedade de Endocrinologia (2015), utilizando a 25 hidróxi-vitamina D (D(25(OH)D) sérica circulante medida por ensaio confiável, sendo que o nível de deficiência de vitamina D será definido como abaixo de 30 ng/mL.

### 3.1.1 Grupo de estudo - sujeitos

Conjunto de pacientes com sorologia de Chagas positiva, com outras cardiopatias e sadios atendidos no ambulatório de Araguaína - TO, no período de 3 meses, avaliados por meio de questionários e de revisão de prontuário e preenchimento de ficha para levantamento dos dados epidemiológicos e avaliação laboratorial. No levantamento dos dados obtidos dos registros do ambulatório garantiu-se sigilo quanto à identidade dos pacientes, em conformidade com as proposições das Declarações, e do TCLE.

Foram validados 100 indivíduos no total, divididos em cinco grupos: indivíduos saudáveis (CT=20), forma indeterminada (IND= 20), cardiopatia chagásica de grau leve (CL=20), cardiopatia chagásica grave (CG=20); cardiopatas em não chagásicos (CSC=20). Foi colhida uma alíquota de sangue de cada um dos pacientes durante o estudo para dosagem dos níveis da PCR e vitamina D. Os pacientes foram esclarecidos sobre o procedimento e consentiram em participar da pesquisa, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE (Apêndice 1)), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, nº parecer 1.997.438, em 14 de Dezembro de 2016 (Anexo 2).

### 3.1.2 Critérios de inclusão para os grupos de estudo

Foram incluídos entre os 5 grupos de pesquisa os indivíduos atendidos nas dependências do Ambulatório Araguaína -TO, os pacientes com DC: confirmado por pelo menos 2 sorologias, (ELISA, IFI, HAI) e divididos em 3 grupos, sendo o grave com histórico de comprometimento miocárdico importante, os leves com comprometimento discreto, e na forma indeterminada com ECG e fração de ejeção ventricular normal. Não infectados, com sorologia negativa para DC que apresentaram evidências de cardiopatia não chagásica, como: cardiopatia reumática, isquêmica, congênita e hipertensiva, e sadios.

- Grupo controle (CT)

Grupo indivíduos clinicamente saudáveis, sem evidência de cardiopatia ou outro estado mórbido com pelo menos duas sorologias negativas para DC (ELISA e imunofluorescência indireta).

- Grupo chagásico com a forma indeterminada (IND)

Pacientes com duas sorologias positivas para a DC, assintomáticos e com ECG, RX de tórax, esôfago e cólons normais.

- Grupo chagásicos com cardiopatia de grau leve (CL)

CCC de grau leve os pacientes assintomáticos, com um ou mais sinais dentre os seguintes: distúrbio de condução intraventricular do tipo bloqueio do ramo direito (BRD), hemibloqueio anterior esquerdo (HBAE); bloqueio do ramo direito mais hemibloqueio anterior esquerdo (BRD+ HBAE); distúrbio de condução A-V do tipo BAV de 1o grau, arritmia do tipo ESV unifocais isoladas ou EV unifocais isoladas.

- Grupo chagásico com cardiopatia grave (CG)

CCC grave a presença de um ou mais dos seguintes sinais: distúrbio de condução AV de segundo ou de terceiro grau, arritmia do tipo EV polifocais, em pares ou em salvas; fibrilação atrial, doença do nó sinusal sintomática, disfunção ventricular com ou sem IC, evidência de acidente tromboembólico associado a trombose cardíaca.

- Grupo de cardiopatas não chagásicos (CSC)

Indivíduos com cardiopatias de outras etiologias que não chagásica, com duas sorologias negativas para DC.

### 3.1.3 Critérios de Exclusão

Foram excluídos: os indivíduos com diagnóstico estabelecido de DC, mas com dados clínicos insuficientes, e os que se recusaram a participar do estudo e os que apresentaram *déficit* cognitivo que dificultou ou impediu a compreensão das questões formuladas durante a entrevista;

### 3.1.4 Coleta de dados

As informações relevantes ao estudo constantes no laudo foram transcritas em uma tabela para posterior análise e acompanhamento. Compete ainda a análise

estatística dos pacientes identificados como portadores ou não de depressão, e quanto a QV e qual a evolução apresentada por cada um dos grupos após reposição de vitamina D.

Revisão de prontuário e preenchimento de ficha para levantamento dos dados clínicos e epidemiológicos de pacientes acompanhados no ambulatório de alta complexidade do Hospital Regional de Araguaína. A ficha estruturada e pré-codificada, contém todos os dados do prontuário dos pacientes, exame clínico e da propedêutica complementar, e foram repetidos após 3 meses.

### 3.1.5 Indicadores de acompanhamento

#### Avaliação Laboratorial

- Método de avaliação da proteína C- Reativa - Foi coletada uma amostra de sangue em tubo seco de 10 ml. Essas amostras foram centrifugadas e aliqüotadas nos seus respectivos tubos e acondicionadas em freezer a -20°C para dosagem de PCR. Após o uso, foram descartadas em local apropriado. As dosagens foram realizadas no Laboratório.

- Método de dosagem de vitamina D - Pacientes realizaram dosagem de vitamina D 25-hidroxi (25(OH)D) pela cromatografia líquida de alta performance, considerando-se normais os valores entre 30-80 mcg/L e deficiência de vitamina D <30 mcg/L. Usando kit segundo instruções do fabricante.

- Ecocardiograma – O ecoDopplercardiograma foi realizado por um investigador experiente, sem conhecimento prévio dos resultados dos outros exames. As dimensões do átrio esquerdo foram medidas no modo M na janela paraesternal e os valores indexados pela superfície corporal. Foi medido o fluxo transmitral inicial (E), o tardio (A), a relação entre eles (E/A), e o tempo de desaceleração do fluxo transmitral inicial (TD). A velocidade de relaxamento miocárdico no início da diástole (E') foi medida nos segmentos septal e lateral do anel mitral, e obtida a média dessas medidas. A função sistólica dos pacientes foi avaliada pela medida do estiramento do eixo longitudinal do VE (S'). aparelho

- Eletrocardiograma – Foi realizado ECG de 12 derivações
- RX de tórax na incidência AP e perfil esquerdo

Foram realizadas entrevistas individuais agendadas previamente em dia e hora marcados em local combinado com o participante, com duração média de 30 minutos. Durante a entrevista foram avaliados, peso, altura, epidemiologia sinais e sintomas clínicos (conforme questionário geral anexo), além do Inventário de depressão de Beck e Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36 (Anexo 1).

No presente estudo, os resultados apresentados podem ter sido influenciados pelo tamanho da amostra.

### 3.1.6 Tabulação e análise dos dados/ estatística

Foram selecionados do banco de dados, todos os pacientes que preencheram os critérios de inclusão. Realização de exames sorológico, feito pelas técnicas de HAI, IFI e/ou ELISA, por ensaio convencional executado na rede pública em Tocantins, sendo aceitas suas limitações no desenho do estudo. Informação aos pacientes sobre a realização de exames complementares: ECG convencional de 12 derivações, RX de tórax nas incidências PA e perfil, RX de abdome simples e esôfago contrastado e ecodopplercardiograma, bem como dosagem de vitamina D e PCR, conforme TCLE (Apêndice 1).

Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo, foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas ou explicativas sócio-demográficas, epidemiológicas, psico emocionais clínicas e a avaliação comparativa de depressão, QV, função cardíaca, avaliação de marcador inflamatório (PCR) antes e após a reposição de vitamina D.

A análise estatística de nossos dados iniciou-se pela construção de um banco de variáveis quantitativas e qualitativas. Estas variáveis foram triadas para identificação de redundância e de ausência de variação pelo pacote Statistica 13.1(TibCo). Uma vez selecionadas, as diferenças entre grupos de paciente em variáveis qualitativas foram analisadas pelo teste do Chi quadrado, usando avaliação bicaudal e poder de teste de 90%. Eventual comparação isolada entre dois grupos foi feita pelo mesmo teste, utilizando maior restrição de graus de liberdade para evitar super análise. Para os dados quantitativos, foi utilizada o teste de ANOVA com pós teste de *Bonferroni*, após verificação de homogeneidade de variância pelo teste de

Levene, na ausência desta, os grupos foram analisados pelo teste de *Kruskal-Wallis* com pós-teste de *Dunns*. Foram consideradas significantes comparações entre grupos onde a probabilidade de igualdade era menor que 5% ou seja  $p < 0.05$ .

A ficha, estruturada e pré-codificada, continha todos os dados do prontuário do paciente, exame clínico e da propedêutica complementar. As informações relevantes ao estudo constantes nos laudos foram agrupadas e correlacionadas aos sintomas clínicos apresentados pelo paciente, sendo transcritas em uma tabela, para posterior análise.

### 3.2 Amostra e dados clínicos e cardiológicos

1ª etapa: Mostrar a epidemiologia deste grupo de pacientes, a relação entre a PCR, vitamina D, depressão, IMC e exames complementares:

A primeira etapa foi um estudo transversal observacional, realizado no ambulatório do Hospital Regional de Araguaína – TO. A amostra foi constituída por 100 indivíduos e dividida em cinco grupos, com faixa etária de 16 a 81 anos, sendo 61% do sexo feminino, 60% pacientes com DC recente e crônica que coexistem nesta região e 40% de grupo controle. Com relação à étnica, 57% se consideram pardos, 37% brancos e 6% pretos. Foram feitas entrevistas individuais, utilizando-se dados qualitativos e quantitativos de questionários sociodemográficos. Foram realizados exames como sorologia para DC, ECG, ECO, RX torácica, dosagem de PCR e de vitamina D e inventário de depressão de Beck, classificação de IC. O projeto foi realizado após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FACULDADE DE CIÊNCIAS HUMANAS, ECONÔMICAS E DA SAÚDE DE ARAGUAÍNA Av. Filadélfia, no 568, Setor Oeste. Araguaína - TO CEP: 77.816-540 Telefone: (63)3411-8500 E-mail: [cep@itpac.br](mailto:cep@itpac.br), parecer nº1.997.438 em 14 de Dezembro de 2016

O levantamento dos dados clínicos e análise do prontuário, foram realizadas após consentimento informado individual assinado.

A classificação da eventual IC foi feita segundo a *New York Heart Association* (NYHA) (ROHDE,2018) que estratifica o grau de limitação física, sendo: *Classe I* - ausência de sintomas (dispneia) durante atividades cotidianas, onde a limitação para esforços é semelhante à esperada em indivíduos normais; *Classe II* - sintomas desencadeados por atividades cotidianas; *Classe III* - sintomas

desencadeados em atividades menos intensas que as cotidianas ou pequenos esforços; e *Classe IV*- sintomas em repouso.

Os 60 pacientes com duas sorologias positivas para DC foram divididos em três grupos. O grupo chagásico indeterminado foi composto de 20 pacientes assintomáticos e com ECG, RX de tórax, esôfago e cólons normais. O grupo chagásico com cardiopatia de grau leve foi constituído de 20 pacientes, que apresentavam um ou mais sinais: de BRD, bloqueio divisional ântero-superior (BDAS), BRD+BDAS, arritmia do tipo extrassístole supraventricular (ESSV) unifocais isoladas ou extrassístole ventricular (EV) unifocais isoladas. O grupo chagásico com cardiopatia grave apresentou bloqueio átrio ventricular (BAV) 2º e 3º, arritmia do tipo EV polifocais, em pares ou em salvas; fibrilação atrial (FA), doença do nó sinusal sintomática, disfunção ventricular com ou sem IC, evidência de acidente tromboembólico associado a trombose cardíaca.

Os pacientes chagásicos foram comparados com dois grupos, o grupo de sadios (n=20) e o grupo de cardiopatas não chagásicos com cardiopatia de outra etiologia (n=20). O grupo de sadios foi constituído de pessoas saudáveis, sem evidência de cardiopatia ou outro estado mórbido com pelo menos duas sorologias negativas para DC (ELISA, hemaglutinação - HAI e imunofluorescência indireta - IFI).

A dosagem de vitamina D e da PCR quantitativa foi feita no laboratório Análisys do Tocantins, utilizando testes comerciais, sendo que para o método de avaliação da PCR a amostra de sangue foi coletada em tubo de ensaio seco de 10 ml. Essa amostra foi centrifugada e aliqüotada no seu respectivo tubo e acondicionada em freezer a -20°C para dosagem de PCR. Após o uso, foram descartadas em local apropriado. A normalidade foi considerada baseada no grupo controle (saudáveis).

O método utilizado para a dosagem de vitamina D 25-hidroxi (25(OH)D) foi a cromatografia líquida de alta performance, considerando-se normais os valores entre 30-80 mcg/L e deficiência de vitamina D <30 mcg/L. O kit foi utilizado seguindo as instruções do fabricante.

Para o ECO, as dimensões do átrio esquerdo (AE) foram medidas no modo M na janela paraesternal e indexados pela superfície corporal. Medido o fluxo transmitral inicial (E), o tardio (A), a relação entre eles (E/A), e o tempo de desaceleração. A velocidade de relaxamento miocárdico no início da diástole (E') foi



medida nos segmentos septal e lateral do anel mitral. A fração de ejeção (FE) foi calculada pelo método de Teichholz, considerando o valor normal >55% (SILVA, 2021). Realizado o ECG de 12 derivações e o RX tórax PA e perfil esquerdo, sendo o índice cardiotorácico (ICT) considerado normal < 55.

O índice de massa corpórea foi calculado dividindo-se o peso corporal pela estatura ao quadrado. Para a realização das medidas do peso corporal utilizou-se uma balança digital calibrada e para a estatura um estadiômetro acoplado a esta.

Realizada uma avaliação da depressão pelo inventário de depressão de BECK (BDI), que é um inventário composto por 21 sintomas descrevendo uma manifestação comportamental específica de depressão: 1) tristeza; 2) pessimismo; 3) sentimento de fracasso; 4) insatisfação; 5) culpa; 6) punição; 7) auto-aversão; 8) autoacusações; 9) ideias suicidas; 10) choro; 11) irritabilidade; 12) retraimento social; 13) indecisão; 14) mudança na autoimagem; 15) dificuldade de trabalhar; 16) insônia; 17) fatigabilidade; 18) perda de apetite; 19) perda de peso; 20) preocupações somáticas; e 21) perda da libido.

O questionário permite a determinação de sub escalas dos sintomas cognitivos afetivos (itens 1 a 10 e 12 a 14) e subescala de sintomas somáticos (itens 11 e 15 a 21) (BECK; STEER, 1988; DELISLE, 2012)

Os itens têm quatro opções de respostas de autoavaliação, com valores de 0 a 3, sendo que as maiores somas de pontuações sugerem sintomas de depressão mais elevados (ANUNCIAÇÃO, 2019). Foi calculado o escore total, avaliou-se a escala de depressão, considerando os pacientes com escore do BDI maior ou igual a 12, depressivos.

2ª etapa: Avaliar o comportamento dos grupos após reposição da vitamina D

Utilizando a mesma amostra de pacientes, foi realizado uma reavaliação da depressão pelo inventário de depressão de BECK (BDI) e após avaliação inicial, todos os pacientes receberam sem ônus, a suplementação de 1000 U diários, de vitamina D<sub>3</sub>, o colecalciferol, pelas vantagens sobre a manutenção de concentrações mais estáveis no período de 90 dias e foram reavaliados em todos os quesitos da 1ª etapa além da depressão.

3ª etapa: Quantificar a melhora da QV após reposição da vitamina D.

A terceira etapa constou da avaliação da QV, baseada no questionário SF-36 (*Short-Form Health Survey*), constituído por 36 perguntas, que medem a transição do estado de saúde e são agrupadas em oito domínios, a saber: capacidade funcional (10 itens), aspectos físicos (4 itens), dor (2 itens), estado geral de saúde (5 itens), vitalidade (4 itens), aspectos sociais (2 itens), aspectos emocionais (3 itens) e saúde mental (5 itens). Os procedimentos de cálculo dos escores seguiram as recomendações dos desenvolvedores do SF-36. Foram atribuídos escores para cada uma das questões realizadas, e avaliados através de uma escala de 0 a 100, sendo zero a pior QV e cem a melhor (VASCONCELLOS, 2013; CICONELLI et al., 1999),

Após avaliação inicial, todos os pacientes receberam sem ônus, a suplementação de 1000 U diários, de vitamina D<sub>3</sub>, o colecalciferol, pelas vantagens sobre a manutenção de concentrações mais estáveis no período de 90 dias e foram reavaliados quanto a QV.

O significado e a interpretação dos resultados do SF-36 foram feitos conforme descrito a seguir:

Capacidade funcional (10 itens): Pretende medir desde a limitação para executar atividades físicas menores, como tomar banho ou vestir-se, até às atividades mais exigentes, passando por atividades intermédias como levantar ou carregar as compras da mercearia, subir lances de escadas ou andar uma determinada distância (CAVALCANTE et al., 2019; VASCONCELLOS, 2013)

Aspectos Físico (4 itens): mede a limitação em saúde devido a problemas físicos, ao tipo e à quantidade do trabalho realizado. Inclui a limitação no tipo usual de tarefas executadas, a necessidade de redução da quantidade de trabalho e a dificuldade de realizar as tarefas.

Dor Corporal (2 itens): representa não só a intensidade e o desconforto causados pela dor, mas também a extensão da forma como interfere nas atividades usuais.

Saúde Geral (5 itens): pretende medir o conceito de percepção geral da saúde, incluindo não só a saúde atual, mas também a resistência à doença e à aparência saudável.

Vitalidade (4 itens): inclui os níveis de energia e de fadiga. Esta escala permite captar melhor as diferenças de bem-estar.

Aspecto Social (2 itens): pretende captar a quantidade e a qualidade das atividades sociais, assim como o impacto dos problemas físicos e emocionais nas atividades sociais do respondente.

Aspecto Emocional (3 itens): mede a limitação em saúde devido a problemas emocionais, ao tipo e à quantidade do trabalho executado. Inclui a limitação no tipo usual de tarefas executadas, a necessidade de redução da quantidade de trabalho e a dificuldade de realizar as tarefas.

Saúde Mental (5 itens): inclui questões referentes a quatro das mais importantes dimensões da saúde mental, nomeadamente a ansiedade, a depressão, a perda de controle em termos comportamentais ou emocionais e o bem-estar psicológico

Após avaliação inicial, todos os pacientes receberam sem ônus, a suplementação de 1000 U diários, de vitamina D<sub>3</sub>, o colecalciferol, pelas vantagens sobre a manutenção de concentrações mais estáveis no período de 90 dias e foram reavaliados (MAEDA et al., 2014).

Os pacientes selecionados: 20 pacientes de cada forma da DC, indeterminada, leve e grave, e comparamos com grupos de 20 pacientes similares pareados da região, de sadios ou com outras doenças. Todos foram avaliados pela história clínica, ECG, RX de tórax, ECO, dosagem da PCR e vitamina D e estado depressivo pelo questionário de Beck.

## 4 RESULTADOS GERAIS

### 4.1 1ª Etapa - Objetivo

Mostrar o perfil epidemiológico da DC no Tocantins, com ênfase na relação entre a gravidade da doença, níveis séricos de vitamina D de PCR, IMC e depressão

Foram selecionados 20 pacientes de cada forma da DC: indeterminada, leve e grave; e comparamos com grupos de 20 pacientes similares pareados da região, de sadios ou com outras doenças. Todos foram avaliados pela história clínica, dados antropométricos, ECG, ECO, RX torácica, dosagem da PCR e vitamina D e estado depressivo pelo questionário de Beck, realizado por entrevistadores treinados, que caracterizou os grupos estudados, quanto à frequência de variáveis demográficas qualitativas, segmentadas em sexo, faixas etárias e etnias.

#### 4.1.1 Resultados

##### 4.1.1.1 Demografia e dados étnicos

As variáveis sociodemográficas qualitativas em cada grupo estão evidenciadas na Tabela 5. Por serem grupos pareados são comparáveis. As variáveis se encontram na tabela para permitir a comparação de formação dos grupos, sendo que a amostra de 100 indivíduos, foi dividida em cinco grupos, com faixa etária de 16 a 81 anos, sendo 61% do sexo feminino, 60% pacientes com DC recente e crônica, que coexistem nesta região e 40% de grupos controles. Com relação à etnia, 57% se consideram pardos, 37% brancos e 6% pretos.

Tabela 05 – Variáveis sociodemográficas dos indivíduos que constituíram a amostra do estudo

Idade (anos)	Total geral (n=100)	Sadio (n=20)	Total Chagas (n= 60)	Doença de Chagas			Outras patologias (n=20)
				Indeterminado (n=20)	Leve (n=20)	Grave (n=20)	
0-30	8%	5% 1/20	6,6% 4/60	15% 3/20	5% 1/20	0% 0/20	5% 1/20
31-50	11%	15% 3/20	6,6% 4/60	20% 4/20	0% 0/20	0% 0/20	10% 2/20
51-70	56%	45% 9/20	58,3% 35/60	60% 12/20	50% 10/20	65% 13/20	50% 10/20
>71	25%	35% 7/20	28,3% 17/60	5% 1/20	45% 9/20	35% 7/20	35% 7/20
Sexo F	61%	35% 7/20	76% 42/60	70% 14/20	70% 14/20	70% 14/20	60% 12/20
Etnia							
Branco	37%	40% 8/20	40% 24/60	40% 8/20	40% 8/20	40% 8/20	25% 5/20
Pardo	57%	55% 11/20	51% 31/60	55% 11/20	45% 9/20	55% 11/20	75% 15/20
Preto	6%	5% 1/20	8% 5/60	5% 1/20	15% 3 /20	5% 1/20	0% 0/20

Fonte: Autor.

#### 4.1.1.2 Vitamina D

A dosagem de vitamina D não apresentou alterações significativas entre os grupos. O número de pacientes foi pequeno sem impacto importante, visto que há grande variabilidade do exame, impedindo que fosse possível realizar uma análise definida do estudo, devido a grande dispersão. A maioria está dentro da normalidade.

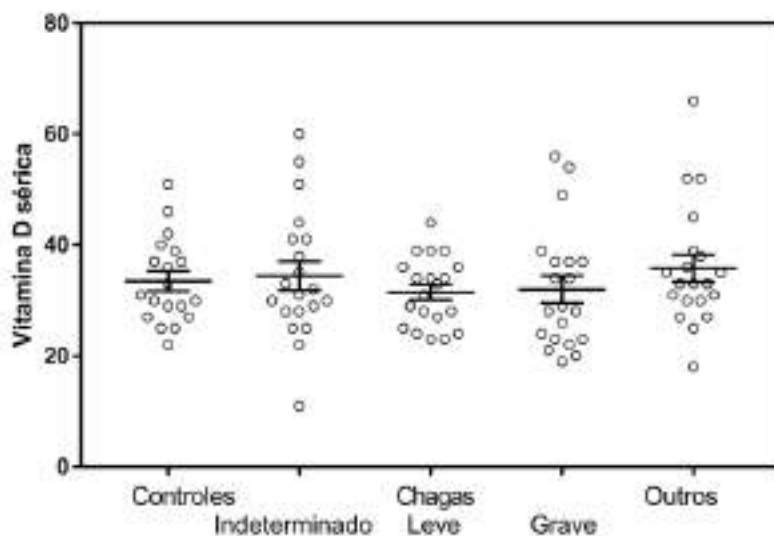
Tabela 6 – Relação: grupo X nível de vitamina D &lt;30

Grupo n=100)	Sadio	Outras	Indeterminado	Grave	leve
VIT. D<30	45% (9/20)	30% (6/20)	45% (9/20)	55% (11/20)	45% (9/20)

Fonte: Autor.

A Tabela 6 evidencia que 45% do grupo controle já tinha déficit de vitamina D, então este déficit seria considerado normal em todos. Sendo a média geral 32 e mediana 31,5 da vitamina D (Figura 15).

Figura 15 – Dispersão da vitamina D nos grupos estudados



Onde controles = sadios

Fonte: Autor.

#### 4.1.1.3 Proteína C Reativa

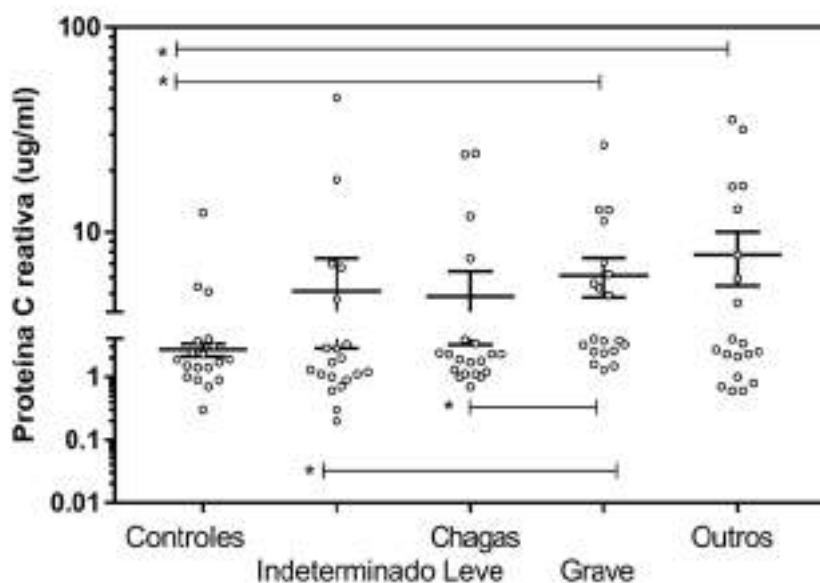
Na amostra em estudo, a determinação quantitativa da proteína C reativa mostrou maiores níveis séricos médios nos pacientes com DC grave e em outras patologias. O grupo de sadios foi utilizado como controle regional de normalidade e tem um nível médio da PCR em torno de 4, sendo que foi considerado o limite superior da normalidade esta média acrescida de dois desvios padrões, onde pode-se observar o corte (normal corte sadia-media e 2 desvios padrão) 95% dos controles estão abaixo de 4 (Figura 16).

Neste grupo existem 3 indivíduos acima do normal, que podem representar alguma alteração infecciosas ou inflamatória assintomática do participante. No grupo indeterminado, houve 5 pacientes com níveis acima do controle, embora sem diferença em relação ao controle regional, mas inferior ao grupo de DC grave que pode representar alguma patologia a esclarecer ou poderia ser a evolução da DC.

O grupo com DC leve também apresentou média semelhante aos sadios, mas 4 pacientes apresentavam proteína C acima da normalidade estimada, e sua média foi menor que a do grupo com DC grave. Por se tratar de outras patologias cardíológicas, o grupo com outros comprometimentos cardíológicos mostrou níveis elevados de PCR em relação aos sadios e semelhantes ao grupo DC grave, o que

pode indicar que este parâmetro deve ter relação com o comprometimento cardíaco inflamatório e não uma característica específica da DC.

Figura 16 - Dosagem de PCR nos grupos



Fonte: Autor.

#### 4.1.1.4 Índice de Massa Corporal - IMC

Considerando o IMC <18,5 abaixo do peso, 18,6 a 24 peso normal 25 a 30 sobrepeso e > 31 obesidade, a avaliação do IMC, nos grupos estudados, pode ser visualizada na Tabela 7, houve predomínio de sobrepeso em todos os grupos, excetuando os indeterminados onde o sobrepeso se equiparou aos de peso normal. Porém, não houve diferença estatística significativa em nenhum dos grupos analisados.

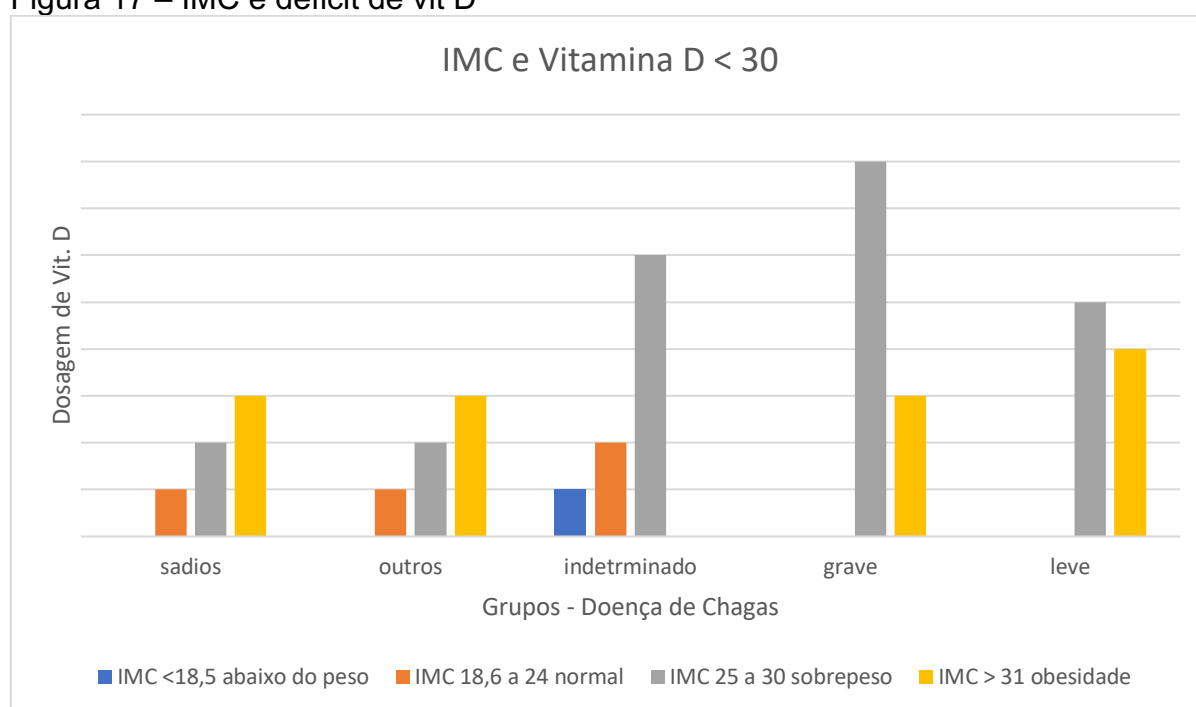
Tabela 7 – Índice de Massa Corporal - IMC

IMC	sadio	% n=20	outros	% n=20	indeterminado	% n=20	grave	% n=20	leve	% n=20
<18,5)	0	0	1	5	1	5	0	0	0	0
(18,6 -24)	5	25	6	30	8	40	5	25	7	35
(25-30)	13	65	9	45	8	40	10	50	12	60
(31-35)	2	10	4	20	3	15	5	25	1	5
Total	20	100	20	100	20	100	20	100	20	100

Fonte: Autor.

Quando associado os grupos ao IMC e níveis séricos vitamina D abaixo de 30, pudemos observar que 45% do grupo dos sadios (n=20) tinham vitamina D abaixo de 30 e 60% apresentavam sobrepeso. No grupo de outras patologias a vitamina D estava abaixo de 30 em 30% sendo que 45% estavam com sobrepeso e 20% com obesidade. 45% dos indeterminados tinham hipovitaminose de 40% tinham sobre peso e 15% eram obesos. No grupo dos graves 55% tinham déficit de vitamina D sendo 50% com sobrepeso e 25% obesos. Nos leves 45% apresentavam déficit de vitamina D e 60% com sobrepeso (Figura 17) também sem significância estatística. Uma das limitações do estudo, foi não avaliar a bioimpedância dos pacientes, visto que o IMC leva em conta o peso total do paciente em Kg, sem avaliar a água corpórea, visto que existiam pacientes com IC que apresentam edema. Dos pacientes com déficit de vitamina D a maioria tinha sobre peso ou obesidade

Figura 17 – IMC e déficit de vit D



Fonte: Autor.

#### 4.1.1.5 Depressão

Ao avaliar a depressão nos grupos (Figura 18-A), considerando os pacientes com escore do BDI total maior ou igual a 12 como sintomas depressivos,



observou-se 36 (36%) mulheres e 22 (22%) homens com sintomas depressivos (n=100). As mulheres tiveram mais sintomas depressivos que os homens.

Ao realizar as subescala somática (Figura 18-B) e cognitivo-afetiva (Figura 18-C), existiu diferença estatisticamente significativa dos graves comparados com saudáveis, nos índices cognitivos ( $p < 0.05$ )

Observou-se a intensidade de sintomas depressivos detectados em relação a grupos e sexo. O escore médio das amostras dos sintomas depressivos na amostra de cada grupo se encontra na Tabela 8.

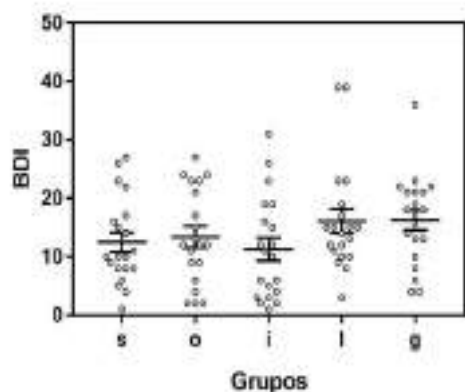
Tabela 8 - Escore médio depressão entre os grupos.

**BDI TOTAL (n=20)**

GRUPO		Frequência
Sadio(N=20)	homem	4
	mulher	16
Média Geral		
Outros(N=20)	homem	8
	mulher	12
Média Geral		
Indeterminado(N=20)	homem	7
	mulher	13
Média Geral		
Grave(N=20)	homem	13
	mulher	7
Média Geral		
Leve(N=20)	homem	7
	mulher	13
Média Geral		14,5
Mediana Total		13
Escore mínimo Feminina - 1 Máximo - 39		
Escore mínimo Masculina - 2 Máximo - 23		

Fonte: Autor.

Figura 18-A. Escore de Beck



Onde s - sadios, o - outros, i - indeterminados, l - leve, g - graves  
 Fonte: Autor.

Figura 18- B Aspectos cognitivos

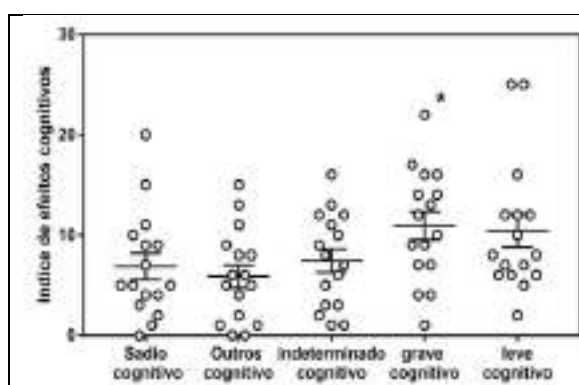
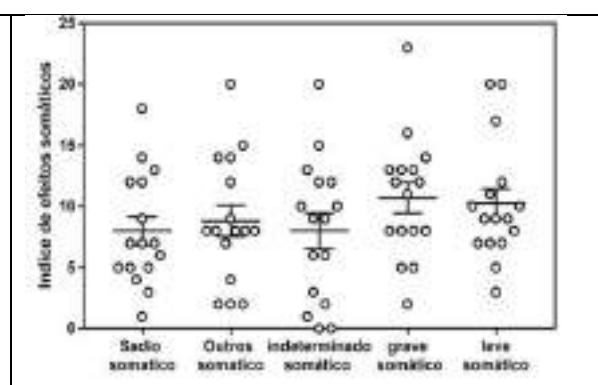


Figura 18- C Aspectos somáticos



Fonte: Autor.

#### 4.1.1.6 Doença Cardiovascular - Insuficiência Cardíaca

A IC crônica tem sido classicamente categorizada com base na intensidade de sintomas em 4 classes propostas pela *New York Heart Association* que estratificam o grau de limitação imposto pela doença para atividades cotidianas do indivíduo; sendo assim é também uma maneira de avaliar a QV do paciente frente a sua doença.

Dos pacientes com outras cardiopatias, 60% estavam em classe funcional (CF) I, 50% dos graves e 75% dos leves, estavam em CF I, assim como cerca de 30% destes grupos apresentavam-se em CFII. 10% das outras cardiopatias e graves estavam em CF III e apenas 5% dos graves em CF IV. No grupo de outras patologias, 6 pacientes apresentaram FE reduzida, porém apenas um com hipovitaminose D. No

grupo dos graves, 12 pacientes apresentaram com FE reduzida, sendo 7 com hipovitaminose D e 1 do grupo leve com vitamina D normal (Tabela 9).

Tabela 9 – Classe funcional, nível de vitamina D e FE, HAS e DM

Grupo	Sadio	Doença De Chagas			Outras Doenças
		Indeterminado	Leve	Grave	
Classe funcional					
0	100% (0/20)	100% (20/20)	0% (0/20)	0% (0/20)	0% (0/20)
I	0% (0/20)	0% (20/20)	75%(15/20)	0% (0/20)	0% (0/20)
II	0% (0/20)	0% (0/20)	25%(5/20)	50%(10/20)	45% (9/20)
III	0% (0/20)	0% (0/20)	0% (0/20)	35%(7/20)	30%(6/20)
IV	0% (0/20)	0% (0/20)	0% (0/20)	15%(3/20)	10%(2/20)
Vitamina D<30	45% (9/20)	45% (9/20)	45%(9/20)	55%(11/20)	30%(6/20)
FE<55	0% (0/20)	0% (0/20)	0% (0/20)	35% (7/20)	5% (1/20)
HAS	0% (0/20)	45% (9/20)	45%(9/20)	55%(11/20)	45% (9/20)
DM	0% (0/20)	0% (0/20)	10%(2/20)	20% (11/20)	30%(6/20)

Onde: CF 0 representa os pacientes sadios

Fonte: Autor.

Quanto à PCR E FE, na amostragem em questão, evidenciou-se os pacientes graves com FE reduzida, < 55 e níveis de PCR aumentados > 6 (Figura 19).

Figura 19 - PCR e FE



Fonte: Autor.

A correlação entre a presença de comorbidades e classe funcional nos grupos, pode ser observada na Tabela 10.

Tabela 10 – Comorbidades X CF

Comorbidade	Sadio	Outros	Indeterminado	Grave	Leve
HAS	0% (0/20)	60%(12/20)	45%(9/20)	55%(11/20)	45%(9/20)
DM	0% (0/20)	30%(6/20)	0% (0/20)	20%(4/20)	10%(2/20)
0	100%(20/20)	0% (0/20)	100%(20/20)	0% (0/20)	0% (0/20)
I	0% (0/20)	60%(12/20)	0% (0/20)	50%(10/20)	75%(15/20)
II	0% (0/20)	30%(6/20)	0% (0/20)	35%(7/20)	25%(5/20)
III	0% (0/20)	10%(2/20)	0% (0/20)	10%(2/20)	0% (0/20)
IV	0% (0/20)	0% (0/20)	0% (0/20)	5%(1/20)	0% (0/20)

Classe funcional 0 – sem insuficiência cardíaca (IC)

Fonte: Autor.

A HAS foi mais prevalente 45 a 60% em todos os grupos exceto os sadios 30% dos pacientes de outras cardiopatias e 20% dos graves apresentavam DM. A totalidade dos pacientes sadios e do grupo de indeterminados não apresentavam IC. 60% dos pacientes com outras cardiopatias e 50% dos graves e 75% dos leves, estavam em CF I, assim como cerca de 30% destes grupos apresentavam-se em CFII. 10% das outras cardiopatias e graves estavam em CF III e apenas 5% dos graves em CF IV. E 30% do grupo das outras, 20% graves e 10% leves apresentaram DM.

#### 4.1.1.7 Exames Complementares

Em relação aos exames complementares, pudemos observar conforme a Tabela 11, que cerca de 95% dos pacientes graves apresentavam ECG e ECO alterados

Quanto às alterações do ECG, teve significância conforme simbologia onde (\*)=  $p < 0.05$ , quando comparado com grupo sadios e (#)=  $p < 0.05$ , quando comparado com grupo outras patologias (Tabela 12) .

Na avaliação do ECO, sendo: átrio esquerdo (AE) com valor normal de 0 – 40mm, com aumento discreto 41-55mm, aumento importante  $> 56$ mm, onde estava aumentado discretamente em 45% das outras 10% indeterminado (que pode ser devido a disfunção diastólica devido a idade e HAS), 60% dos graves e 15% dos leve. E aumento importante em 5% outros e 10% graves. O ventrículo esquerdo (VE) normal

<55mm e FE normal >55%, onde (\*) =  $p < 0.05$ , quando comparado com grupo sadios; e (#) =  $p < 0.05$ , quando comparado com grupo outras patologias (Tabela 13).

Tabela 11 – Alterações nos exames complementares

a	Sadio	Indeterminado	Leve	Grave	Outras Doenças	P
ECG	30%(6/20)	30%(6/20)*	70%(14/20)	95%(19/20)	75%(15/20)	
ECO	25%(5/20)	20%(4/20)	60%(12/20)	95%(19/20)	75%(15/20)	
RX TORAX IT>55	0%(0/20)	0%(0/20)	5% (1/20)	85%(17/20)	30%(6/20)	

Obs: \* A alteração do ECG do grupo indeterminado são: alterações inespecíficas da repolarização.  
Fonte: Autor.

Tabela 12 - Alterações no Eletrocardiograma

Evento	Grupos						
	Total	Sadios	Doença de Chagas				Outras doenças
			Total	Indeterm.	Mild	Severe	
BAV	6/100	0/20	4/60	0/20	3/20	1/20	2/20
ESSV	10/100	0/20	9/60	0/20	5/20	4/20	1/20
ESV	7/100	0/20	5/60	0/20	0/20	5/20*	2/20
BRD	17/100	2/20	10/60	0/20	5/20	5/20	2/20
BRE	2/100	1/20	1/60	0/20	0/20	1/20	0/20
BDAS	9/100	0/20	8/60	0/20	4/20*	4/20*	1/20#
BRD + BDAS	7/20	(0/20)	7/20	0/20	3/20	4/20	0/20
ADR	35/100	4/20	19/60	6/20	7/20	6/20	12/20
FA	7/100	0/20	4/60	0/20	0/20	4/20*	3/20
Área inativa	10/100	1/20	5/60	1/20	1/20	3/20	4/20
SVE	7/100	0/20	3/60	0/20	1/20	2/20	4/20
MP	10/100	0/20	10/60	0/20	0/20	10/20*	0/20#

Onde (\*) =  $p < 0.05$  quando comparado com o grupo saudável (#) =  $p < 0.05$  quando comparado com o grupo com outras doenças; BAV – bloqueio átrio ventriculares, ESV – extrassístole ventricular, BRD- bloqueio de ramos direito, BRE- bloqueio de ramo esquerdo, BDAS- bloqueio divisional ântero-superior, ADRV- alterações difusas da repolarização ventricular, FA- fibrilação atrial, SVE- sobrecarga ventricular esquerda, MP marca passo.

Fonte: Autor

Tabela 13 - Alterações no Ecocardiograma

Evento	Grupos						
	Total	Sadios	Doença de Chagas				Outras doenças
			Total	Indeterm.	Leve	Grave	
ECO	55/100	5/20	35/60	4/20	12/20	19/20*	15/20*
Assincronia Septo	9/100	0/20	9/60	0/20	0/20	9/20*	0/20
Aumento AE Disc / Import	4-26/100	0-0/20	3-17/60*	0-1/20	0-3/20	3-13/20*	1-9/20
Aumento VE	20/100	0/20	14/60*	0/20	1/20	13/20*	6/20#
FE Reduzida	19/100	0/20	13/60*	0/20	1/20	12/20*	6/20#
Aneurisma	6/100	0/20	5/60	0/20	1/20	4/20*	1/20
Disfunção Diastolica	28/100	3/17	18/60	2/20	8/20	8/20	7/13
Alt Segmentar	14/100	0/20	11/60*	0/20	2/20	9/20*	3/20#
Alt Valvular	36/100	3/20	25/60*	4/20	5/20	16/20*	8/20#

AE – átrio esquerdo - Valor AE – normal 0 – 40, Aumento disc 41- 55, Aumento import >56

VE – Ventrículo esquerdo - Tamanho VE – normal <55

Fração de ejeção - FE – normal >55

Onde (\*) = p<0.05 quando comparado com o grupo saudável

(#) = p<0.05 quando comparado com o grupo outras doenças

Fonte: Autor.

Quanto ao RX, houve significância estatística, onde (\*)= p<0.05, quando comparado com grupo sadios; (#)= p<0.05, quando comparado com grupo outras patologias (Tabela 14).

Tabela 14 – Alterações do RX

Evento	Grupos	19/60	1/20	1/20	17/20*	6/20#	
Rx	Sadios	DC				Outras	
	Total	Total	Indeterminado	Leve	Grave		
Aumento Índice Cardíaco	25/100	0/20	19/60	1/20	1/20	17/20*	6/20#

Onde (\*) = p<0.05 quando comparado com o grupo saudável

(#) = p<0.05 quando comparado com o grupo com outras doenças.

Fonte: Autor

#### 4.2 2ª Etapa - Objetivo

A avaliação comparativa de depressão, função cardíaca, de marcador inflamatório (PCR), exames complementares antes e após a suplementação de 1000U

de vitamina D por dia, por 12 semanas em pacientes com DC, outras cardiopatias e sadios, realizado no ambulatório do Hospital Regional de Araguaína – TO.

Foi escolhida a vitamina D<sub>3</sub>, o colecalciferol, pelas vantagens sobre a manutenção de concentrações mais estáveis (MAEDA et al., 2014).

Com a mesma amostra anterior, de 100 indivíduos, divididos em cinco grupos, com faixa etária de 16 a 81 anos, sendo 61% do sexo feminino, 60% pacientes com DC recente e crônica, que coexistem nesta região e 40% de grupos controles. 57% pardos, 37% brancos e 6% pretos. Foram feitas entrevistas individuais, utilizando-se dados qualitativos e quantitativos de questionários sociodemográfico. Realizaram sorologia de Chagas, ECG, ECO, RX torácica, dosagem de PCR e vitamina D, questionário de Qualidade de vida SF 36-F e inventário de depressão de Beck, sendo reavaliados após a suplementação de 1000UI diárias de vitamina D<sub>3</sub>, por via oral pelo período de 3 meses.

#### 4.2.1 Resultados

Evidenciou-se redução da sintomatologia após a suplementação de vitamina D, excetuando a dispneia e edema no grupo dos indeterminados, a disfagia dos sadios, a síncope e constipação dos leves, a tontura e constipação dos graves e a dor torácica das outras patologias que se mantiveram. Houve aumento da frequência de edema e de disfagia nos pacientes graves, porém sem significância estatística (Tabela 15).

Tabela 15 – Sintomatologia pré e pós vitamina D (Continua)

EVENTO	Sadio (n=20)		Total Chagas (n= 60)		Indeterminado (n=20)		Leve (n=20)		Grave (n=20)		Outras patologias (n=20)	
	PRE	POS	PRE	POS	PRE	POS	PRE	POS	PRE	POS	PRE	POS
Dispneia	4(20%)	1(5%)	29(48%)	23(38%)	5(25%)	5(25%)	7(35%)	6(30%)	17(85%)	12(60%)	8(40%)	5 (25%)
Palpitação	9(45%)	3(15%)	39(65%)	25(41%)	12(60%)	6(30%)	12(60%)	6(30%)	15(75%)	13(65%)	9(45%)	4(20%)
Edema	4(20%)	2(10%)	20(33%)	24(40%)	5(25%)	5(25%)	3(15%)	5(25%)	12(60%)	14(70%)	7(35%)	5(25%)
Dor torácica	5(25%)	3(15%)	23(38%)	16(26%)	7(35%)	4(20%)	6(30%)	4(20%)	10(50%)	8(40%)	4(20%)	4(20%)
Síncope	3(15%)	1(5%)	9(15%)	8(13%)	1(5%)	0 (0%)	4(20%)	4(20%)	4(20%)	3(15%)	5(25%)	3(15%)
Tontura	10(50%)	6(30%)	29(48%)	19(31%)	10(50%)	3(15%)	11(55%)	8(40%)	8(40%)	8(40%)	11(55%)	8(40%)

(Conclusão)

EVENTO	Sadio (n=20)		Total Chagas (n= 60)		Indeterminado (n=20)		Leve (n=20)		Grave (n=20)		Outras patologias (n=20)	
	PRE	POS	PRE	POS	PRE	POS	PRE	POS	PRE	POS	PRE	POS
Constipação	7(35%)	6(30%)	24(40%)	22(36%)	4(20%)	2(10%)	9(45%)	9(45%)	11(55%)	11(55%)	6(30%)	5(25%)
Disfagia	1(5%)	1(5%)	19(31%)	15(25%)	3(15%)	1(5%)	9(45%)	6(40%)	7(35%)	8(40%)	5(25%)	3(15%)

Fonte: Autor.

#### 4.2.1.1 Proteína C Reativa

O grupo de sadios foi utilizado como controle regional de normalidade e teve um nível médio da PCR em torno de 2, sendo que consideramos o limite superior da normalidade esta média acrescida de dois desvios padrões. Na amostragem em estudo, a determinação quantitativa da PCR mostrou maiores níveis séricos médios nos pacientes com DC grave e em outras patologias e que após a suplementação de vitamina D se mantiveram estáveis, conforme já descrito.

No grupo indeterminado, observou-se 5 pacientes acima do controle, embora sem diferença em relação ao controle regional, mas inferior ao grupo de DC grave. O grupo com DC leve também apresentou média semelhante aos sadios, mas 4 pacientes apresentaram proteína C acima da normalidade estimada, e sua média foi menor que a do grupo DC grave. Por se tratar de outras patologias cardiológicas, o grupo com outros comprometimentos cardiológicos mostrou níveis elevados da PCR em relação aos sadios e semelhantes ao grupo DC grave, o que pode sugerir que este parâmetro deve ter relação com o comprometimento cardíaco inflamatório e não uma característica específica da DC.

Após a suplementação de vitamina D, foi analisado o comportamento individual da PCR em cada grupo. Houve pacientes controles que apresentaram elevação da PCR, porém com níveis abaixo de 10, o que pode sugerir alguma situação aguda, já que eles fazem parte do grupo sadio. Alguns pacientes com forma leve e indeterminada apresentaram elevação da PCR, o que pode sugerir atividade inflamatória da DC, (após que afastadas outras causas de sua elevação, como viroses e outros processos inflamatórios), chamando a atenção para a possibilidade desta elevação ser de evolução da DC.

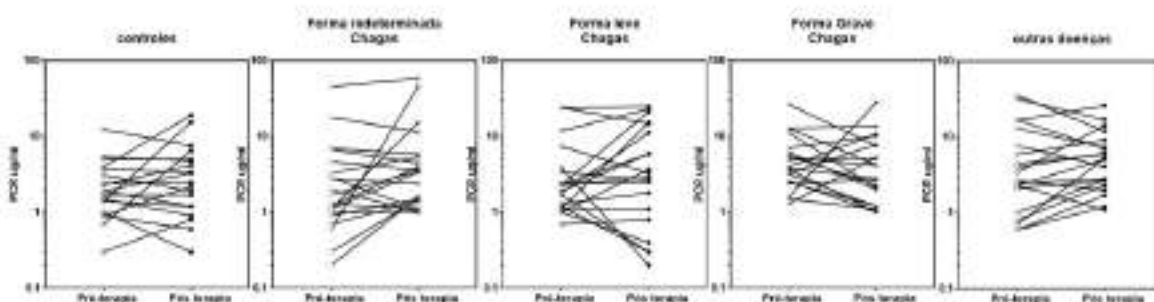


O grupo dos pacientes graves e outras doenças, têm PCR mais elevada que o controle, sugerindo que são grupos onde há mais inflamação.

No grupo dos leves, houve divergências dos resultados, pois 5 pacientes melhoraram, 3 mantiveram e 4 pioraram.

O comportamento da PCR pré e pós suplementação de vitamina D pode ser observado na Figura 20.

Figura 20 – PCR pré e pós vitamina D

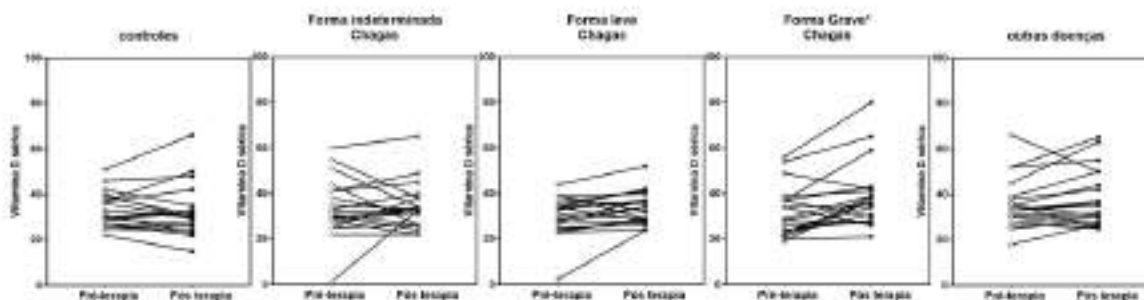


Fonte: Autor.

#### 4.2.1.2 Vitamina D

Conforme descrito na 1ª etapa, a dosagem de vitamina D não apresentou alterações significativas entre os grupos. A maioria está dentro da normalidade e não alterou o nível de vitamina D de maneira significativa após suplementação, exceto os graves que elevaram pouco, o que implica que há necessidade de outro marcador (Figura 21). Observou-se que no grupo dos graves e outras patologias, que teoricamente teriam maior atividade inflamatória, a reposição de vitamina D elevou o seu nível sérico.

Figura 21 – Antes e Após a suplementação de vitamina D



Fonte: Autor.

## 4.2.1.3 Depressão

Já foi observado na 1ª etapa que excetuando os graves, as mulheres tiveram mais sintomas depressivos que os homens. O escore médio das amostras dos sintomas depressivos pré e pós suplementação de vitamina D, na amostra de cada grupo se encontra na Tabela 16 e pode-se evidenciar a diminuição do escore pós vitamina D.

Tabela 16 – Escore médio entre os grupos  
**BDI TOTAL**

<b>GRUPO</b>		<b>Frequência</b>	<b>Escore Pré</b>	<b>Escore Pós</b>
Sadio	Homem	4	9,5	5,5
	Mulher	16	10	6
Média geral		20	10	6
<b>Grupo</b>				
Outros	Homem	8	12	6
	Mulher	12	12	8
Média geral		20	12	6
<b>Grupo</b>				
Indeterminado	Homem	7	11	6,5
	Mulher	13	10,5	9
Média geral		20	10,5	6,5
<b>Grupo</b>				
Grave	Homem	13	17,5	11
	Mulher	7	18	11
Média geral		20	17,5	11
<b>Grupo</b>				
Leve	Homem	7	14,5	9,5
	Mulher	13	15	10
Média geral		20	14,5	9,5
Escore mínimo na amostra feminina	pre vit D Min 1 Max 39		pos vit D Min 0 Max 33	
	pre vit D Min 2 Max 23		pos vit D Min 0 Max 22	

Fonte: Autor.

O BDI geral, os aspectos somáticos e cognitivos tiveram o mesmo comportamento, com redução do escore.

Em relação a avaliação da reposição de vitamina D há diminuição da depressão. Há pouca significância. Apenas o grave comparando com sadio que continua mais deprimido. Antes da reposição não havia diferença.

Na Figura 22, os aspectos gerais do BDI (22-A), o comportamento somático (22-B) e cognitivo (22-C) podem ser observados.

Figura 22-A. BDI geral  
(vermelho antes, azul depois)

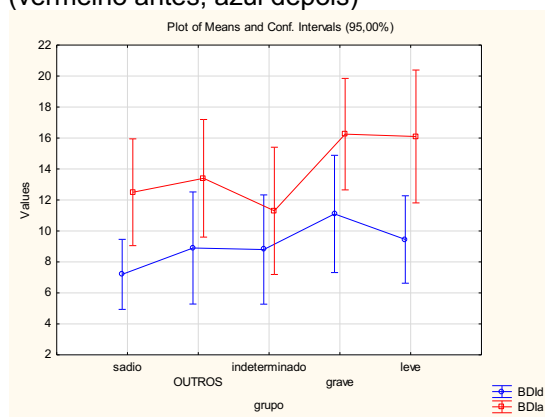


Figura 22-B. Aspectos somáticos  
(vermelho antes, azul depois)

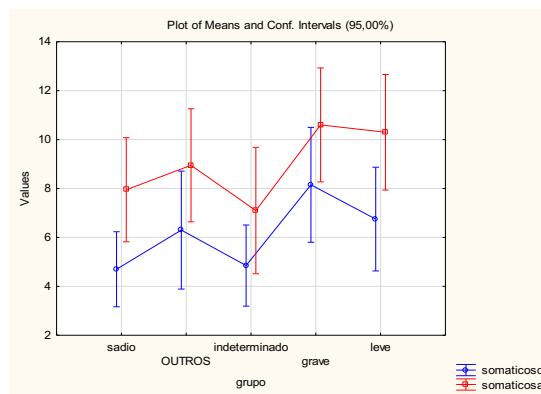
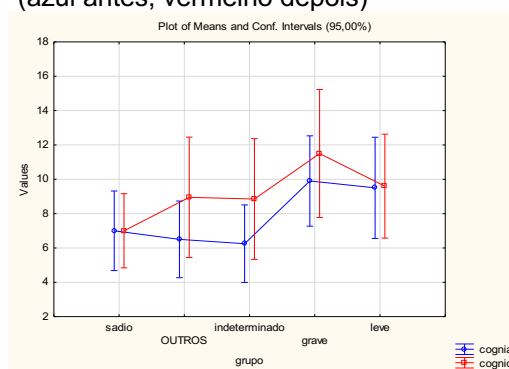


Figura 22 – C Aspectos cognitivos  
(azul antes, vermelho depois)



Fonte: Autor

#### 4.2.1.4 Exames complementares

Não houve alterações significativas no ECG, ECO e RX de tórax, após a suplementação de vitamina D, como pode ser observado nas tabelas 17, 18 e 19. Porém, observa-se que a frequência de ESV, ESSV, alterações da repolarização ventricular e fibrilação atrial diminuíram sem significância estatística.

Tabela 17 - Alterações do Eletrocardiograma

ECG	Total		Grupos					
			Sadios	Doença de Chagas				Outras patologias
				Total	Indeterminado	leve	grave	
BAV	Pré	6/100	0/20	4/60	0/20	3/20	1/20	2/20
	pós	6/100	0/20	3/60	0/20	2/20	1/20	0/20
ESSV	Pré	10/100	0/20	9/60	0/20	5/20	4/20*	1/20
	pós	3/100	0/20	2/60*	0/20	0/20	2/20	0/20
ESV	Pré	7/100	0/20	5/60	0/20	0/20	5/20	2/20
	pós	4/100	0/20	4/60	0/20	0/20	4/20	0/20
BRD	Pré	14/100	2/20	10/60	0/20	5/20	5/20	2/20
	pós	14/100	3/20	9/60	0/20	4/20	5/20	2/20
BRE	Pré	2/100	1/20	1/60	0/20	0/20	1/20	0/20
	pós	2/100	1/20	1/60	0/20	0/20*	1/20*	0/20#
BDAS	Pré	9/100	0/20	8/60	0/20	4/20	4/20	1/20
	pós	9/100	0/20	8/60	0/20	4/20	4/20	1/20
BRD + BDAS	Pré	7/100	(0/20)	7/60	0/20	3/20	4/20	0/20
	pós	7/100	0/20	7/60	0/20	3/20	4/20	0/20
ADR	Pré	35/100	4/20	19/60	6/20	7/20	6/20	12/20
	pós	31/100	2/20	18/60	5/20	7/20	6/20	11/20
FA	Pré	7/100	0/20	4/60	0/20	0/20	4/20*	3/20
	pós	4/100	0/20	2/60	0/20	0/20	2/20	2/20
Area inativa	Pré	10/100	1/20	5/60	1/20	1/20	3/20	4/20
	pós	10/100	1/20	5/60	1/20	1/20	3/20	4/20
SVE	Pré	7/100	0/20	3/60	0/20	1/20	2/20	4/20
	pós	7/100	0/20	3/60	0/20	1/20	2/20	4/20
MP	Pré	9/100	0/20	9/60	0/20	0/20	10/20*	0/20#
	pós	9/100	0/20	9/60	0/20	0/20	10/20	0/20

BAV – bloqueio átrio ventricular, ESSV- extrassístoles supraventriculares, ESV – extrassístole ventricular, BRD- bloqueio de ramos direito, BRE- bloqueio de ramo esquerdo, BDAS- bloqueio divisional ântero superior, ADRV- alterações difusas da repolarização ventricular, FA- fibrilação atrial, SVE- sobrecarga ventricular esquerda, MP - marca passo.

Obs: A alteração do ECG do grupo indeterminado são: alterações inespecíficas da repolarização.

Fonte: Autor.

Tabela 18 - Alterações no Ecocardiograma

(Continua)

ECO	Total		Grupos					
			Sa- dios	Doença de Chagas				Ou- tras
				Total	Indeteminad o	leve	grave	
Assincronia Septo	Pré	9/100	0/20	9/60	0/20	0/20	9/20*	0/20
	pós	8/100	0/20	8/20	0/20	0/20	8/20	0/20
Aumento AE Disc / Import	Pré	4-26/100	0- 0/20	3-17/60*	0-1/20	0-3/20	3-13/20*	1-9/20
	pós	4-26/100	0- 0/20	3-17/60	0-1/20	0-3/20	3-13/20	1-9/20
Aumento VE	Pré	20/100	0/20	14/60*	0/20	1/20	13/20*	6/20#

(Conclusão)

ECO		Total	Grupos					
			Sa- dios	Doença de Chagas			Ou- tras	
	pós	20/100	0/20	14/60	0/20	1/20	13/20	6/20
FE Reduzida	Pré	19/100	0/20	13/60*	0/20	1/20	12/20*	6/20#
	pós	15/100	0/20	10/60	0/20	1/20	9/20	5/20
Aneurisma	Pré	6/100	0/20	5/60	0/20	1/20	4/20*	1/20
	pós	5/100	0/20	4/60	0/20	0/20	4/20	1/20
Disfunção Diastólica	Pré	28/100	2/20	19/60	2/20	10/20	7/20	7/20
	pós	23/100	2/20	16/20	1/20	8/20	7/20	6/20
Alt segmentar	Pré	14/100	0/20	11/60*	0/20	2/20	9/20*	3/20#
	ppós	12/100	0/20	9/60	0/20	1/20	8/20	3/20
Alt Valular	Pré	36/100	3/20	25/60*	4/20	5/20	16/20*	8/20#
	pós	36/100	3/20	25/60	4/20	5/20	16/20	8/20

Onde (\*) =  $p < 0.05$ , quando comparado com o grupo sadio; (#) =  $p < 0.05$ , quando comparado com grupo de outras. AE – átrio esquerdo - Valor AE – normal 0 – 40, Aumento discreto 41- 55, Aumento importante >56, VE – ventrículo esquerdo - Tamanho VE – normal <55 Fração de ejeção - FE – normal >55

Fonte: Autor.

Tabela 19 – Alterações no RX

RX		Grupos						
		Total	Sadios	Doença de Chagas			Outras	
				Total	Indeterminado	leve		grave
ICT	pré	24/100	0/20	18/60	0/20	1/20	17/20*	6/20#
aumentado	pós	24/100	0/20	18/20	0/20	1/20	17/20	6/20

Onde (\*) =  $p < 0.05$ , quando comparado com o grupo sadio; (#) =  $p < 0.05$ , quando comparado com grupo de outras.

Fonte: Autor.

### 4.3 3ª Etapa - Objetivo

Quantificar a melhora da QV após reposição da vitamina D.

Avaliação comparativa da QV, antes e após a reposição de vitamina D em pacientes com DC, outras cardiopatias e sadios, realizado no ambulatório do Hospital Regional de Araguaína – TO, através da aplicação de entrevistas individuais, utilizando-se dados qualitativos e quantitativos de questionários sociodemográfico, além do questionário SF-36 (*Short-Form Health Survey*).

Os procedimentos de cálculo dos escores seguiram as recomendações dos desenvolvedores do SF-36 (WARE, KOSINKI e GANDEK, 2000). Foram atribuídos escores para cada uma das questões realizadas, e avaliados através de uma escala de 0 a 100, sendo zero a pior QV e cem a melhor (LAGUARDIA, 2013).

Os mesmos pacientes selecionados nas etapas anteriores: 20 pacientes de cada forma da DC, indeterminada, leve ou grave, e comparados com grupos de 20 pacientes similares pareados da região, de sadios ou com outras doenças. Os pacientes dos cinco grupos responderam ao QV SF-36, receberam reposição de vitamina D 1000UI diariamente, por via oral e no período de 3 meses foram reavaliados com a repetição do questionário SF-36.

#### 4.3.1 Resultados

Foi realizado o cálculo dos escores. O procedimento de comparações múltiplas demonstrou que, excetuando a capacidade funcional no grupo das outras patologias e no grupo de DC leve, os aspectos físicos, o estado geral e emocional nos sadios, os aspectos sociais no grupo de DC leve que se mantiveram, e a capacidade funcional no grupo de DC grave que diminuiu, houve melhora na QV (Quadro 10).

Sendo a capacidade funcional a medida de limitação para executar atividades físicas menores, os valores baixos, nesta dimensão, indicam que a pessoa se encontra muito limitada na realização de todas as atividades físicas e, os aspectos físicos medem a limitação em saúde, devido a problemas físicos, ao tipo e à quantidade do trabalho realizado. Valores baixos, nesta dimensão, indicam problemas com o trabalho ou outras atividades diárias, em consequência da saúde física.

Os valores eram diferentes dos grupos graves e outros na admissão ao estudo, demonstrando a limitação do grupo dos graves e outras patologias para executar atividades físicas e, em relação à saúde, devido a problemas físicos, mas se regularizaram após a terapia com a vitamina D ou o cuidado intensivo com o estudo.

Quadro 10– Cálculo dos scores de domínios de qualidade de vida usando o questionário SF-36

DOMINIO	AVALIAÇÃO	SADIO	OUTROS	INDETERMINADO	GRAVE	LEVE	F ENTRE AVALIAÇÕES	P VALOR
Capacidade Funcional	1 <sup>a</sup>	75	60	75	57,5	72,5	3,23	P<0.05
	2 <sup>a</sup>	95	60	85	50	72,5	6.40	P<0.001
Aspectos Físicos	1 <sup>a</sup>	100	37,5	87,5	25	20	3,40	P<0.05
	2 <sup>a</sup>	100	50	100	65	100	1,69	NS
Dor	1 <sup>a</sup>	46	51	41	50	40,5	0,08	NS
	2 <sup>a</sup>	72	61,5	66,5	67,5	74	0,10	NS
Estado Geral	1 <sup>a</sup>	72	68,5	58,5	45	46	7,82	P<0.001
	2 <sup>a</sup>	72	72	72	56	64,5	1,92	NS
Vitalidade	1 <sup>a</sup>	65	60	62,5	55	55	0,53	NS
	2 <sup>a</sup>	72,5	72,5	70	67,5	75	0,64	NS
Aspectos Sociais	1 <sup>a</sup>	75	75	75	62	75	1,48	NS
	2 <sup>a</sup>	87,5	80	100	75	75	1,43	NS
Aspectos Emocionais	1 <sup>a</sup>	100	66,5	66	16,5	66,5	0,45	NS
	2 <sup>a</sup>	100	100	100	83,5	100	0.69	NS
Saúde Mental	1 <sup>a</sup>	66	59	56	56	64	0.74	NS
	2 <sup>a</sup>	80	74	64	68	72	1.44	NS

Obs.: A comparação entre os grupos foi feita sempre para verificar a desigualdade entre grupos, em geral normal = indeterminado= leve = outras doenças = grave

Fonte: Autor.

Como não houve diferenças do nível de vitamina D, antes do tratamento, ela não explicaria a melhora da capacidade funcional e dos aspectos físicos.

Uma vez que suplementação não alterou os níveis de vitamina D, a melhora da QV poderia ser explicada pelo aspecto afetivo ou de cuidado (Quadro10; Figuras 23A – 23H).

Figura 23-A - Figura 23-H – Variáveis

Figura 23-A – Capacidade Funcional

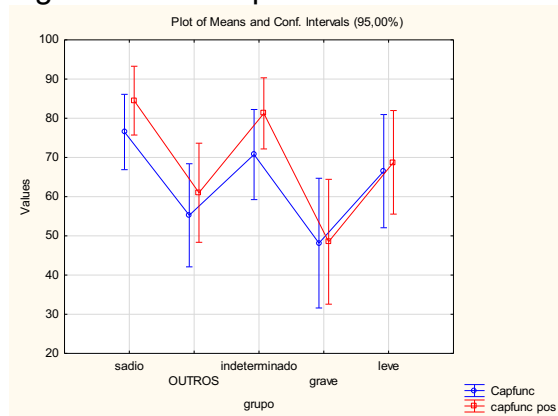


Figura 23-B – Aspectos Físicos

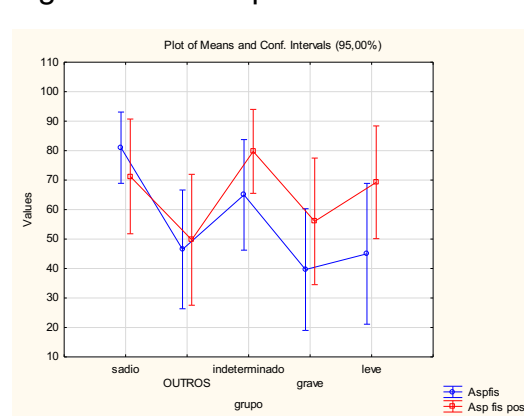


Figura 23-C – Dor

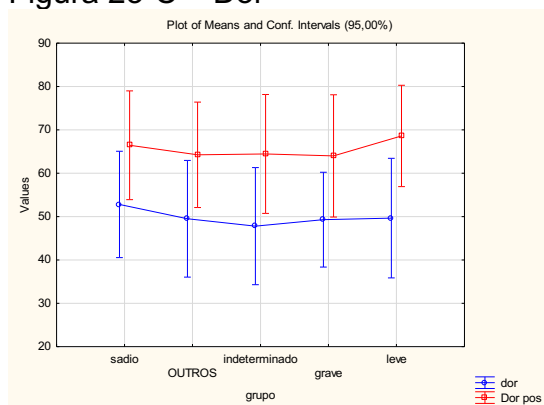


Figura 23-D – Saúde

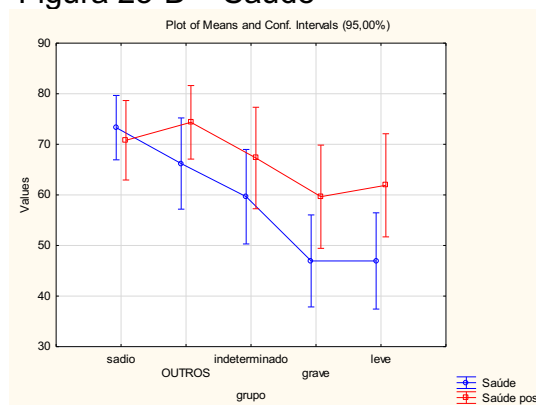


Figura 23-E – Vitalidade

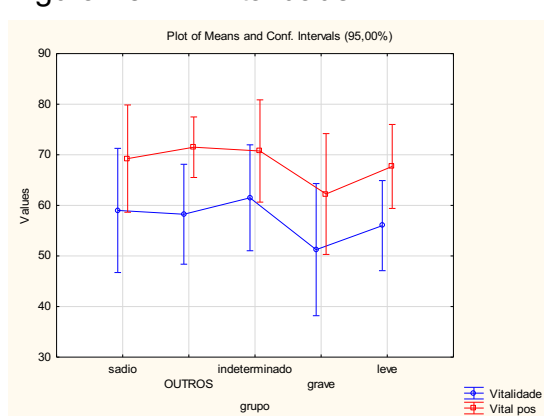


Figura 23-F – Social

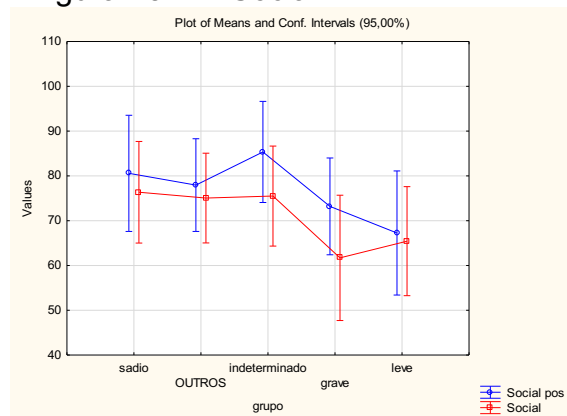


Figura 23-G – Emocional

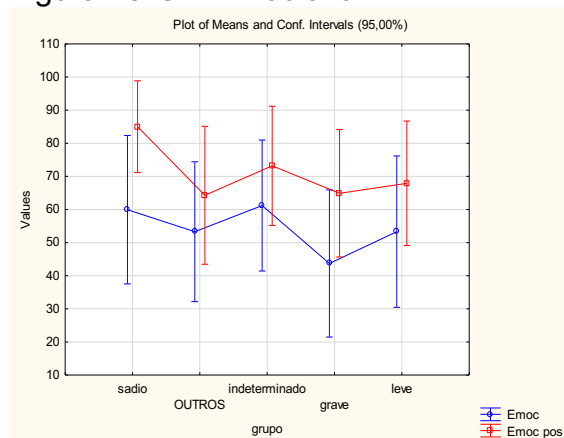
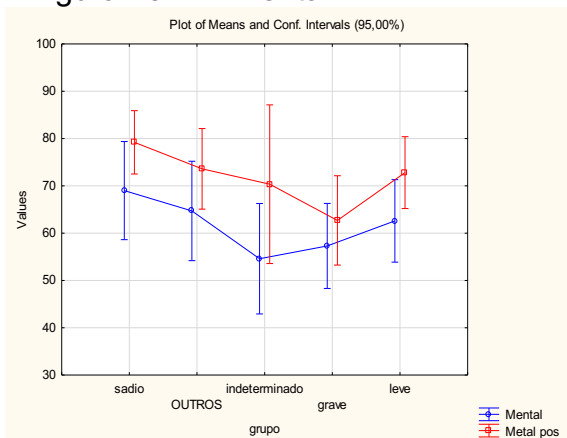


Figura 23-H – Mental





## 5 DISCUSSÃO

Nos últimos anos foram notificados, investigados e tratados vários casos de DC aguda por transmissão oral do *T. cruzi* através do palmito de babaçu, açaí, bacaba e vetorial, no Norte do país. Inúmeros casos de DC crônicos antigos, migrados ou locais, impõem uma atitude para detectar alterações precoces e tentar evitar a evolução da doença para formas graves.

Na DC ocorrem muitos focos de inflamação no miocárdio e doenças que apresentam grande processo inflamatório apresentam grande relação com depressão e são evidenciadas por marcadores inflamatórios podendo correlacionar a depressão e a doença cardíaca (JURUENA et al., 2004; MARCHI, 2011)

A depressão está relacionada ao sistema imune, e pode estar envolvida com a evolução da doença pela liberação de cortisol pela adrenal. Este tem efeito anti-inflamatório e imunossupressor, influenciando na etiologia, progressão e severidade da DC. A vitamina D é um hormônio imunomodulador, interferindo na depressão e doença cardíaca, apresentando efeitos antagônicos ao do cortisol (JURUENA et al., 2004).

A existência de ferramentas diagnósticas para predizer a evolução para CCC, como a evolução da PCR, um marcador de inflamação, poderiam reduzir a morbimortalidade, alertando para uma maior vigilância

Conforme observado na literatura, a PCR e a avaliação cardiológica podem medir a gravidade da inflamação podendo ser considerado para acompanhamento e prognóstico da DC. Há relação de PCR como preditor de ECV e gravidade da DC (DUBROCK, 2018; GHOLAMI, 2019; VILLACORTA, 2007; YOUSUF et al., 2013).

A correlação da vitamina D com PCR, gravidade, exames complementares, depressão, QV, IMC e variáveis demográficas, foram realizadas e serão aqui discutidas.

## 5.1 Discussão – 1ª Etapa

A caracterização dos grupos estudados, quanto a frequência de variáveis demográficas qualitativas, segmentadas em sexo, faixas etárias e etnias não apresentou diferenças significativa entre os grupos.

Nesta análise o grupo DC grave tem PCR mais alta, embora existam alguns pacientes próximo da normalidade, o que pode representar componente mais fibrótico do que inflamatório da CCC. Já no grupo dos leves e indeterminados, também temos pacientes com PCR elevado, sugerindo que devam ser investigados, pois poderia ser a evolução da DC, ou seja, a atividade inflamatória, ainda sem lesão, após afastadas outras causas para sua elevação. Apesar das elevações de PCR não estarem relacionadas exclusivamente a DC, seria um marcador da evolução da DC para estágios mais avançados.

Em estudo realizado por DESSOTTE et al. (2015), os sintomas de depressão somáticos e cognitivo-afetivos foram diferentes entre os homens e as mulheres, quando considerada como uma pontuação total única, o IDB-I mostrou que as mulheres relataram mais sintomas de depressão global e queixas somáticas quando comparadas aos homens. Algumas possíveis causas de diferenças nos sintomas depressivos entre homens e mulheres têm sido discutidas na literatura, incluindo um estudo na população brasileira. Acredita-se que os sintomas depressivos em mulheres possam estar relacionados a aspectos biológicos, como oscilações hormonais durante seu período reprodutivo e menopausa, bem como aspectos psicossociais, como seus papéis sociais e familiares. Na cultura ocidental, incluindo a população brasileira, as mulheres geralmente têm uma carga de trabalho relativamente maior do que os homens; tudo isso ao mesmo tempo e ainda com menor nível de escolaridade e salários mais baixos do que os homens. É possível que esses fatores psicossociais, além de sua condição cardíaca crônica possam predispor as mulheres a sintomas mais graves de depressão do que os homens.

O uso das subescalas do IDB-I separadamente para pacientes com cardiopatia tem implicações tanto para a prática clínica como para a pesquisa. No presente estudo, as mulheres apresentaram maiores níveis de sintomas somáticos e cognitivo-afetivos do que os homens. Esse fato pode ser utilizado no tratamento que é prescrito para eles. Por exemplo, alguns pesquisadores sugerem que pessoas com

pontuações elevadas no domínio cognitivo-afetivo podem se beneficiar de tratamentos comportamentais cognitivos, enquanto pessoas com pontuações somáticas elevadas podem se beneficiar de tratamento medicamentoso.

Obteve-se através da realização do BDI, 36% das mulheres e 22% dos homens (n= 100) com depressão e associação entre hipovitaminose D e sintomas depressivos. A concentração sérica média de vitamina D em homens foi menor do que em mulheres (24,8 vs. 27 ng / mL).

SONG et al. (2016), refere correlação de sintomas depressivos e hipovitaminose D, principalmente em homens. Nas mulheres, a depressão não foi significativamente associada a hipovitaminose D.

Quando aplicada a subescala somática e cognitivo-afetiva do BDI observamos diferença nos índices cognitivos ( $p < 0.05$ ), estatisticamente significativa dos graves comparados com sadios, e não encontramos diferença significativa entre os sexos. Já DESSOTTE et al. (2015), verificaram que as mulheres tinham, níveis mais elevados de sintomas somáticos e cognitivo-afetivos do que os homens.

Existem poucos artigos relativos à associação da DC e aspectos psicossocial (MOTA et al., 2006). A depressão é prova das alterações do Sistema Nervoso Central (SNC) em pacientes com DC crônica (SILVA, 2009), sendo o BDI utilizado para detectar sintomas depressivos.

MILLER et al. (2015), realizaram estudo de coorte avaliando a relação entre os níveis de vitamina D e a função cognitiva em 382 idosos com idade média de 75 anos. Os níveis de vitamina D foram mais baixos em participantes negros, participantes hispânicos e participantes com demência e estas evoluíram com diminuições significativamente aceleradas da função executiva e da memória episódica em comparação com pacientes com níveis suficientes de vitamina D, sugerindo que os baixos níveis de vitamina D estariam associados a um declínio cognitivo mais rápido.

O Triptofano é um aminoácido importante para a regulação do SNC e funções imunológicas. Tem duas vias metabólicas a via da serotonina (5-HT) e a via oxidativa ou TRYCATs, que leva à produção do neurotransmissor 5-HT / melatonina e catabólitos de triptofano e nicotinamida / NAD +, respetivamente e necessitam de duas enzimas para a conversão do triptofano na via TRY-CATs: triptofano 2,3-dioxigenase (TDO) e indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO).

A atividade do IDO está aumentando em um meio pró-inflamatório. Acredita-se que o aumento do IDO e do metabolismo do triptofano está implicado na fisiopatologia da depressão (DUARTE SILVA et al., 2020), conseqüentemente, à síntese de TRYCATs neurotóxicos, incluindo 3HK e KINA, estão associados ao início da depressão e à depressão maior induzida por interferon (IFN) - $\alpha$ , uma vez que a imunoterapia de pacientes com hepatite C crônica com IFN- $\alpha$  associa-se à ativação de células T, atividade de IDO e formação de TRYCATs, bem como aumento dos níveis séricos de IL-6 e IL-8.

JORDE et al. (2015), acreditam que há uma associação entre a 25 (OH) D sérica e a cognição, mas são necessários ensaios clínicos randomizados para estabelecer a causalidade.

A hipovitaminose D é fator de risco para ECV, apoiado pelos achados de coortes principais, como o *Framingham Offspring Study* e o *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), associadas a HAS, DM. Mas, estudos da Avaliação da Vitamina D (VIDA), The VITamin D e Omega-3 Trial (VITAL) não demonstraram seu efeito protetor sobre as DCV (MICHOS et al., 2021; MUSCOGIURI et al., 2019). Porém, em uma metanálise, GHOLAMI (2019), mostrou aumento da mortalidade por DCV, sugerindo que novas pesquisas avaliem, separadamente, o efeito da Vitamina D nas DCVs entre homens e mulheres.

Quanto aos níveis séricos de vitamina D neste estudo, considerando que 45% do grupo controle já tinha déficit de vitamina D, o “*déficit*” encontrado seria considerado normal em todos. O número de pacientes foi pequeno sem impacto importante, visto que há grande variabilidade do exame, impedindo que pudéssemos realizar uma análise definida do nosso processo, devido a grande dispersão. A grande maioria está dentro da normalidade.

HAS e DM estão relacionadas aos ECV, 45 a 60% de todos os grupos apresentavam HAS, exceto os saudáveis. O DM estava presente em 30% dos pacientes de outras cardiopatias e 20% dos graves.

Na amostra estudada, cerca de 95% dos pacientes graves e 75% das outras patologias apresentavam ECG e ECO alterados. Comparando alterações do ECG dos grupos leve e grave com o grupo controle, observou-se significância estatística na ESV, BDAS, BDAS + BRD e uso de MP, quando comparado com outros grupos. Após a suplementação de vitamina D, não houve alteração estatisticamente

significativa, mas pôde-se observar que a frequência de ESV, ESSV, alterações da repolarização ventricular e fibrilação atrial, diminuíram. Sendo estes eventos relacionados à condução cardíaca, pode ser sugerido uma investigação se a vitamina D atuaria na condução, porém sem alterar o que já está instalado, como nos bloqueios, áreas inativas e, sobrecargas, onde já existe alteração estrutural.

A IC cronotrópica é frequente nos pacientes chagásicos. Há evidências do déficit de vitamina D em pacientes com IC com FE reduzida, e que se relaciona com piora na QV e redução do desempenho funcional, pelas disfunções sistólica e diastólica do VE e do sistema vascular, podendo contribuir na gênese e progressão da IC (MONTERA et al., 2013; MUSCOGIURI et al., 2019; WU, 2019).

BRAVO-TOBAR et al. (2015), correlaciona a PCR aumentada, a fase da doença, com alterações ecocardiográficas de remodelamento cardíaco, alterações do ECG, FE reduzida, e ICT  $\geq 50\%$ , concluindo que a PCR é marcador prognóstico de disfunção e remodelamento cardíaco na DC, e deve ser incluída na avaliação e acompanhamento dos pacientes.

Em revisão sistemática e meta-análise ROJAS et al. (2018) mostrou alterações eletrocardiográficas (40,1%) relacionadas à infecção por *T. cruzi* na população de regiões endêmicas, sendo as mais comuns BRD e BDAS, BAV 1º grau e FA. A autora, em acordo com os dados, demonstra que cerca de 95% dos pacientes graves apresentavam ECG e ECO alterados.

Comparando alterações do ECG, dos leve e grave com o grupo controle temos significância estatística na ESV, BDAS, BDAS + BRD e uso de MP, quando comparado com grupos outros, temos o BDAS.

BETESTTI (2016), mostra pelo ECO, alterações na função diastólica e anormalidades da contração segmentar do VE em 15%, indicadoras de DC no estágio inicial, na forma indeterminada da DC. A disfunção sistólica do VE assintomática ocorre entre 3% e 20% dos pacientes. Nos pacientes com cardiomiopatia manifesta, aumento de AE e VE e alteração da contratilidade ventricular são frequentes. Podem-se observar trombos intracavitários e presença do aneurisma apical entre 21% e 46% dos casos.

Nos resultados deste estudo, em casos graves, é evidenciado uma FE reduzida, alterações valvares (que podem ser funcionais, devido ao remodelamento), e assincronia devido aos distúrbios de condução. As alterações estatisticamente

significativas em relação ao grupo grave, comparado com os saudáveis, foram: assincronia de septo, aumento AE importante, aumento VE, FE reduzida, aneurisma, alteração segmentar e valvular ( $p > 0,05$ ), e quando comparadas com o grupo de outras patologias: aumento VE, FE reduzida, alteração segmentar e valvular ( $p > 0,05$ ).

O RX de tórax convencional é útil para avaliar cardiomegalia e alterações pulmonares, porém devido ao comprometimento do VD, podem apresentar cardiomegalia na ausência de sinais de congestão e nos casos iniciais o RX de tórax convencional pode ser normal, o que não afasta a presença de cardiomiopatia subjacente (BESTETTI, 2016).

O aumento do ICT foi estatisticamente significativo no grupo dos graves e outras patologias ( $p > 0,05$ ).

## 5.2 Discussão – 2ª Etapa

A PCR e a avaliação cardiológica podem medir a gravidade da inflamação, podendo ser considerado para acompanhamento e prognóstico da DC. Há relação de PCR como preditor de ECV e gravidade da DC (DANESH et al., 2004; SILVA, 2009). Nesta análise, o grupo DC grave tem PCR mais alta, embora existam alguns pacientes próximos da normalidade, o que pode representar componente mais fibrótico do que inflamatório da CCC. Já, no grupo dos leve e indeterminado, também temos pacientes com PCR elevado, sugerindo que devem ser investigados, pois poderia ser a evolução da DC, ou seja, a atividade inflamatória, ainda sem lesão. Apesar das elevações de PCR não estarem relacionadas exclusivamente a DC, seria um marcador da evolução da DC para estágios avançados.

A hipovitaminose D é fator de risco para ECV, associadas a HAS, DM. Mas estudos da Avaliação da Vitamina D (ViDA), The VITamin D e OmegA-3 Trial (VITAL) não demonstraram seu efeito protetor sobre as DCV. (MICHOS et al., 2021; MUSCOGIURI et al., 2019), porém em uma metanálise, GHOLAMI et al. (2019), mostrou aumento da mortalidade por DCV, sugerindo que novas pesquisas avaliem separadamente o efeito da vitamina D nas DCVs entre homens e mulheres.

A IC cronotrópica é frequente nos pacientes chagásicos. Há evidências do déficit de vitamina D em pacientes com IC com FE reduzida, e que se relaciona com piora na QV e redução do desempenho funcional, pelas disfunções sistólica e

diastólica do VE e do sistema vascular, podendo contribuir na gênese e progressão da IC (MONTERA et al., 2013; MUSCOGIURI et al., 2019; WU, 2019), porém apesar de melhora da FE após suplementação de vitamina D, não houve significância estatística.

Na DC ocorrem muitos focos de inflamação no miocárdio, e doenças que apresentam grande processo inflamatório apresentam grande relação com depressão e são evidenciadas por marcadores inflamatórios podendo correlacionar a depressão e a doença cardíaca (MARCHI, 2011).

Existem poucos artigos relativos à associação da DC e aspectos psicossocial (MOTA et al., 2006). A depressão é prova de alterações do Sistema Nervoso Central (SNC) em pacientes com DC crônica, sendo o BDI utilizado para detectar sintomas depressivos.

Conforme análise de SOUSA et al. (2020), vários estudos mostraram que um nível elevado de depressão, provavelmente esteja ligado com o medo de morte acompanhado com o sentimento de tristeza, provocando apreensão, estresse e desespero devido à falta de esclarecimento sobre a doença. Nesse contexto, observou-se que o próprio diagnóstico por si só explode um turbilhão de sentimentos negativos em uma escala moderada ou alta, ocasionando o sofrimento antecipatório, elevando os índices de estresse que conseqüentemente podem levar a complicações no estado clínico

DUARTE SILVA et al. (2020), descreveu dois mecanismos que sustentam os comportamentos do tipo depressivo na DC e na depressão estão associados à ativação de IDO e, conseqüentemente, à síntese de TRYCATs neurotóxicos, incluindo 3HK e KINA. Estes últimos estão associados ao início da depressão e à depressão maior induzida por interferon (IFN) - $\alpha$ , uma vez que a imunoterapia de pacientes com hepatite C crônica com IFN- $\alpha$  está associada à ativação de células T, atividade de IDO e formação de TRYCATs, bem como aumento dos níveis séricos de IL-6 e IL-8.

VILAR-PEREIRA et al. (2012), observou que o *T. cruzi* pode desencadear uma desordem imunológica e neuroquímica associada ao quadro depressivo em camundongos. Foram identificados biomarcadores que justificassem o comportamento apático dos camundongos a equipe identificou que os níveis da enzima IDO, que compromete a síntese de serotonina, estavam acima do normal nos animais incluídos no experimento. A presença do parasito no organismo, ainda que

reduzida na fase crônica da doença, induz à expressão da enzima IDO no sistema nervoso central.

Devido a esses achados, a depressão é considerada, na atualidade, como um fenômeno psiconeuroimunológico, em que supostamente as citocinas pró-inflamatórias desempenhariam o papel de neuromoduladores e mediarão os aspectos neuroquímicos, neuroendócrinos e comportamentais dos transtornos depressivos. Apesar de estar bem documentada a relação entre depressão e doenças cardiovasculares, o processo causal e o sentido dessa associação permanecem desconhecidos (MARCHI, 2011).

Baixos níveis de 25-hidroxivitamina D têm sido associados a maior risco de depressão. OKEREKE et al. (2021), realizou um ensaio clínico para testar os efeitos da suplementação de vitamina D3 no risco de depressão tardia e nos escores de humor, o VITAL-DEP (Vitamina D e Omega-3 Trial-Depression Endpoint Prevention), sendo que entre adultos com 50 anos ou mais, sem sintomas depressivos clinicamente relevantes no início do estudo, o tratamento com vitamina D em comparação com placebo não resultou em diferença estatisticamente significativa na incidência e recorrência de depressão ou sintomas depressivos clinicamente relevantes. Esses achados não validam o uso de vitamina D3 em adultos para prevenir a depressão.

Outro estudo de coorte avaliou a relação entre os níveis de vitamina D e a função cognitiva, sugere que os baixos níveis de vitamina D estão associados a um declínio cognitivo mais rápido, especificamente declínio da função executiva e da memória episódica, e que pacientes negros e hispânicos podem estar em maior risco (MILLER et al., 2015).

Na Noruega, um estudo transversal prospectivo, mediu a 25-hidroxivitamina D (25 (OH) D) sérica e a função cognitiva em 4624 indivíduos; e em um estudo de randomização de Mendel, polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) relacionados à vitamina D foram avaliados em relação à função cognitiva em 5980 indivíduos. Todos os testes foram positivamente associados aos níveis séricos de 25 (OH) D com desempenho ~ 5% melhor em indivíduos no quartil mais alto versus mais baixo de 25 (OH) D sérico. Essa relação só foi observada em indivíduos com mais de 65 anos. Após o ajuste completo para temporada, idade, sexo, IMC, pressão arterial, atividade física e escolaridade, há uma associação entre a 25 (OH) D sérica e a



cognição, mas são necessários ensaios clínicos randomizados para estabelecer a causalidade (JORDE et al., 2015).

ESERIAN (2013), analisou evidências obtidas a partir de estudos epidemiológicos e estudos de pesquisa clínica, e afirma existir uma associação entre baixos níveis de vitamina D e o estabelecimento de transtornos neuropsiquiátricos, já que a vitamina D possui diversas ações no sistema nervoso central que condizem com o estabelecimento de transtornos neuropsiquiátricos e com a possível utilização da mesma no tratamento desses transtornos, pois após a suplementação com vitamina D há melhora dos sintomas em alguns dos transtornos neuropsiquiátricos. Apesar das evidências mostrarem dados bastante contundentes, ainda não está completamente claro se as associações entre vitamina D e transtornos neuropsiquiátricos têm relação causal ou circunstancial. Faz-se necessário realizar estudos de pesquisa básica e clínica relacionando a vitamina D com aspectos neurológicos.

Obteve-se, através da realização do BDI, 36% das mulheres e 22% dos homens (n=100) com depressão e associação entre hipovitaminose D e sintomas depressivos.

Considerando que 45% do grupo controle já tinha déficit de vitamina D, o “déficit” encontrado seria considerado normal em todos. O número de pacientes foi pequeno sem impacto importante, visto que há grande variabilidade do exame, impedindo que fosse possível realizar uma análise definida do nosso processo, devido a grande dispersão. A grande maioria está dentro da normalidade.

Conforme discussão da 1ª etapa, quando aplicada a subescala somática e cognitivo-afetiva do BDI observamos diferença estatisticamente significativa dos graves comparados com saudáveis, nos índices cognitivos ( $p < 0.05$ ) e não encontramos diferença significativa entre os sexos. Já DESSOTTE et al. (2015) verificaram que as mulheres tinham, níveis mais elevados de sintomas somáticos e cognitivo-afetivos do que os homens. A idade não foi estatisticamente associada. Após a suplementação da vitamina D, o BDI geral e os aspectos somáticos apresentaram redução do escore, sugerindo o efeito antidepressivo da vitamina D, devendo-se cotejar com o efeito placebo.

Após suplementação de vitamina D na amostra estudada, notou-se que os pacientes graves e outras patologias apresentavam PCR mais elevadas. Mas o que

chama atenção é a PCR ter se elevado nos leve e indeterminados, sugerindo a possibilidade de evolução da DC.

### **5.3 Discussão - 3ª Etapa**

O procedimento de comparações múltiplas demonstrou que no geral houve melhora na QV.

AGUILAR (2004), ressalta que o fator-chave para diminuir o impacto da doença e suas complicações e melhorar a QV e o prognóstico, está, por uma parte, na equipe multidisciplinar de saúde e por outra na comunidade, familiares e amigos e também no próprio portador da doença. Essa é uma tarefa compartilhada.

Quando uma pessoa está debilitada, ela necessita do apoio social. As relações sociais podem favorecer o acesso às informações relativas à manutenção/melhoria das condições de saúde, o monitoramento da saúde, o apoio nos momentos de crise e a presença em eventos sociais.

Na situação de enfermidade, esse apoio aumenta a vontade de viver e a autoestima, contribuindo no sucesso do tratamento (ANDRADE; VAITSMAN, 2002). Esse apoio social pode repercutir na avaliação da QV

Se foi a vitamina D ou apenas o efeito placebo e/ou a sensação de importância ao participar de uma pesquisa, não é sabido, pois, apesar da melhora da QV, não houve elevação significativa dos níveis séricos de vitamina D.

## 6 CONCLUSÃO

Nos últimos anos foram notificados, investigados e tratados vários casos de DC no Tocantins, quadros agudos por transmissão oral do *T. cruzi*, através do palmito de babaçu, açaí, bacaba e vetoriais além de inúmeros casos de DC crônicos antigos, migrados ou locais, adquiridos fora do estado, o que impõem uma atitude para detectarmos alterações e evitarmos a evolução da doença para formas graves.

A elevada frequência da síndrome febril na DC aguda, geralmente oligossintomática, expressa a importância do correto diagnóstico diferencial com as demais endemias febris da Amazônia. Uma vez não realizado tratamento na fase aguda, pode evoluir para a forma crônica, onde a forma cardíaca é a mais grave, sendo os eventos imunológicos e a resposta inflamatória da fase aguda que, provavelmente, irão determinar a evolução da doença. O diagnóstico e acompanhamento dos aspectos psicológicos, podem também alterar o curso da DC, visto que, a depressão está intimamente relacionada ao sistema imunológico. A PCR pode ser considerada como um marcador da evolução da DC, e baseado no seu acompanhamento, poderia haver a sinalização para a evolução da doença nos pacientes com DC leve e indeterminado, com PCR elevada, na ausência de outras patologias que elevem o PCR. A depressão na DC grave pode ser um problema clínico de adesão e terapia, necessitando abordagem e terapia.

Embora já tenha sido exaustivamente estudada, o exato mecanismo envolvido na fisiopatogenia da DC ainda não foi elucidado. Não existe marcador laboratorial capaz de indicar quais pacientes evoluirão da forma indeterminada para as sintomáticas, tornando-se imprescindível a definição de grupos de risco, passíveis de intervenção terapêutica precoce, bem como a identificação de elementos prognósticos e novas medidas terapêuticas. Considerando a gravidade das manifestações clínicas da DC crônica, particularmente da cardiopatia chagásica, que afeta significativamente a QV dos pacientes e onera, de maneira expressiva, o sistema de saúde, o presente estudo poderá contribuir para o desenho de novas estratégias de diagnóstico, de modo a alterar o desfecho clínico da doença.

Na amostragem, há variáveis sociodemográficas, onde os grupos variavam com faixa etária de 16 a 81 anos, sendo 61% do sexo feminino, 60%, pacientes com DC recente e crônica. Com relação à etnia, 57% se consideraram pardos, 37%, brancos e 6%, pretos, não apresentando diferença entre os grupos.

O grupo DC grave tem PCR mais alta, sendo que os maiores níveis séricos assim como em outras patologias, o que pode indicar que este parâmetro deve ter relação com o comprometimento cardíaco inflamatório, e não uma característica específica da DC, e que a reposição da vitamina D fez com que a PCR não tivesse muita alteração no grupo dos graves, levantando a hipótese de que, na CCC, exista um componente fibrótico maior que o inflamatório. A dosagem de vitamina D não apresentou alterações significativas entre os grupos.

Houve predomínio de sobrepeso em todos os grupos, excetuando os indeterminados onde o sobrepeso se equiparou aos de peso normal. Não havendo diferença estatística significativa em nenhum dos grupos analisados, porém dos pacientes com déficit de vitamina D a maioria tinha sobrepeso ou obesidade

Quanto a depressão, evidenciou-se que, excetuando os indivíduos graves, as mulheres (36%) tiveram mais sintomas depressivos que os homens (22%), e as comparações múltiplas da QV, demonstraram que, exceto a capacidade funcional no grupo das outras patologias e no grupo de DC leve, os aspectos físicos e o estado geral e emocional nos sadios, aspectos sociais no DC leve, que se mantiveram, e a capacidade funcional no grupo das DC grave que diminuiu, houve melhora na QV, após suplementação a vitamina D. Os dados mostram que a vitamina D e a atenção para o projeto resultaram na melhora geral do BDI e SF-36. A depressão diminuiu em todos os grupos.

Se foi a vitamina D, ou apenas o efeito placebo e/ou a sensação de importância ao participar de uma pesquisa, não é possível saber, pois, apesar da melhora da depressão, não houve elevação significativa dos níveis séricos de vitamina D.

Na amostra em estudo, cerca de 95% dos pacientes graves e 75% das outras patologias apresentavam ECG e ECO alterados, e houve redução de eventos relacionados à condução cardíaca, porém, sem significância estatística, o que sugere realizar uma investigação, já que, nos eventos onde existe previamente alteração estrutural, como sobrecargas, área inativas e bloqueio de ramo completo, não houve

alteração. Ocorreu melhora da FE após suplementação de vitamina D, mas sem significância estatística.

A depressão, na DC, é um problema clínico, e pode estar envolvida com a evolução da doença. diagnóstico, acompanhamento e terapia dos aspectos psicológicos realizados, e com a suplementação da vitamina D, podem também alterar o curso da DC, visto que a depressão está intimamente relacionada ao sistema imunológico.

O paciente chagásico não vem sendo adequadamente monitorado quanto a evolução da doença, pois os exames parasitológicos são realizados só na fase aguda e os sorológicos são sempre positivos e o PCR não está disponível.

Monitorização pelo ECO, ECG, PCR poderia ser um possível critério de “alarme” para evidenciar atividade inflamatória e monitoramento mais próximo da evolução da DC.

A PCR e a avaliação cardiológica podem medir a gravidade da inflamação, e associada à avaliação cardiológica, podem ser considerados para acompanhamento e prognóstico da DC. Há relação de PCR como preditor de ECV e gravidade da DC (DANESH et al., 2004). Nesta análise, o grupo DC grave tem PCR mais alta, embora existam alguns pacientes próximos da normalidade, o que pode representar componente mais fibróticos do que inflamatórios da CCC. Já no grupo dos leve e indeterminado, também, temos pacientes com PCR elevado, sugerindo que devem ser investigados, pois poderia ser a evolução da DC, ou seja, a atividade inflamatória, ainda sem lesão. Apesar das elevações de PCR não estarem relacionadas exclusivamente a DC, seria um marcador da evolução da DC para estágios avançados.

Pode-se sugerir que através da evolução da PCR, como marcador da evolução da CCC, associada à terapia e intervenção com vitamina D, poderia melhorar a imunidade e QV, podendo reduzir a morbimortalidade, além de alertar para uma maior vigilância.

O presente estudo na Região Norte é de real importância e inédito por almejar uma correlação da resposta imunológica dos pacientes que apresentam depressão e da evolução da DC, associada à vitamina D, um imunomodulador, utilizando a PCR como ferramenta por ser um marcador inflamatório. Acredita-se que nos pacientes dos grupos leve e indeterminado com PCR elevada e na ausência de

outras patologias que possam elevar a PCR, este parâmetro possam indicar atividade inflamatória da DC, ainda sem lesão, alertando para uma vigilância, além da possível intervenção nos pacientes com depressão, com intuito de melhoria da imunidade e QV.

## REFERÊNCIAS

- ADORINI, L., PENNA, G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. **Nat Rev Rheumatol.** v. 4, n. 8, p. 404-412, 2008. <https://doi.org/10.1038/ncprheum0855>
- AGUIAR, Francisco JB et al. Proteína C reativa: aplicações clínicas e propostas para utilização racional. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 59, n. 1, p. 85-92, 2013. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42302013000100016&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302013000100016&lng=en&nrm=iso). ISSN 0104-4230.
- AKHAVAN D. **Análise de custo-efetividade do programa de controle da doença de Chagas no Brasil**. Relatório Final. Organização Pan-Americana da Saúde, Brasília, 271 pp, 2000.
- ALCINO A.B.; GUARIENTO M.E.; TEIXEIRA M.A.B.; LIPP M.E.N. Avaliação psicoafetiva do paciente portador de doença de Chagas crônica. **Rev Soc. Bras Med Trop.** v. 26, n. supl II, p. 107, 1993.
- ALVAREZ-RODRIGUEZ L; LOPEZ-HOYOS M; GARCIA-UNZUETA M; AMADO J.A.; CACHO P.M.; MARTINEZ-TABOADA V.M. Age and low levels of circulating vitamin D are associated with impaired innate immune function. **J Leukoc Biol.** 2012;91(5):829–38.
- ANAND, Inder S. et al. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. **Circulation**, v. 112, n. 10, p. 1428-1434, 2005.
- ANDRADE D. V. PLOS **Neglected Tropical Diseases** | [www.plosntds.org](http://www.plosntds.org), Volume 8 | Issue 7 | e3010, July 2014.
- ANDRADE, J. P. et al. I **Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica**. Arq. Bras. Cardiol. [online], vol.97, n.2, suppl.3, pp. 01-48. ISSN 0066-782X. 2011.
- ANDRADE, Z. A. Immunopathology of Chagas disease. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 94, Suppl 1, p. 71-80, 1999.
- ANUNCIACÃO, Luis; CAREGNATO, Maricy; SILVA, Flávio Soares Correa da. Aspectos psicométricos do Inventário Beck de Depressão-II e do Beck Atenção Primária em usuários do Facebook. **J. bras. psiquiatr.**, Rio de Janeiro , v. 68, n.

2, p. 83-91, June 2019. Available from  
 <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0047-20852019000200083&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0047-20852019000200083&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 09 nov. 2020. Epub Aug 26, 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/0047-2085000000231>.

ARAÚJO S.M.; ANDO M.H.; CASSAROTTI D.J.; MOTA D.C.G.D.; BORGES S.M.R.; GOMES M.L.; Programa ACHEI: atenção ao chagásico com educação integral no município de Maringá e região noroeste do Paraná, Brasil. **Rev Soc Brasil Med Trop.** v. 33, p. 565-76, 2000.

ARAUJO, Álvaro Cabral; LOTUFO NETO, Francisco. A nova classificação Americana para os Transtornos Mentais: o DSM-5. **Rev. bras. ter. comport. cogn.**, São Paulo, v. 16, n. 1, p. 67-82, abr. 2014. Disponível em: [http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1517-55452014000100007&lng=pt&nrm=iso](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-55452014000100007&lng=pt&nrm=iso). Acesso em: 21 abr. 2022.

ARAÚJO, S. M.; MOTA, D. C. G. D.; BORGES, S. M. R.; CASSAROTTI, D. J., GOMES, M. L.; GUILHERME, A. L. F.; TOLEDO, M. J. O.; PUPULIM, A. R. T. 2002. **Educação e Apoio Psicossocial ao Paciente Chagásico**. Disponível em: <http://www.siicsalud.com/dato/dat027/02205003.htm>

ARAÚJO, V. A. L. **Particularities of enzootic cycles of *Trypanosoma cruzi* in municipalities with and without the occurrence of outbreaks of acute Chagas disease in the Parrot's Beak Serra, State of Tocantins** Rio de Janeiro; s.n.; xiv,73 p. ilustr. Apresentada a Instituto Oswaldo Cruz para obtenção do grau de Mestre, 2013.

ARNSON Y.; AMITAL H.; SHOENFELD Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 66, n. 9, p. 1137-1142, 2007.

AUSIELLO, D. D. A. **Medicina Interna**. 23 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

BARBOSA, L. G. N. Doença de Chagas. **Revista LOGOS**: Rio de Janeiro, n. 17, p.20-36, 2009.

BARBOSA, R. L. **Transmissão oral do trypanosoma cruzi pela polpa de açaí em camundongos**. Dissertação (Mestrado em Parasitologia) - Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas. Campinas/SP, 2010. 97f.

BASTOS C.J.; ARAS R.; MOTA G.; REIS F.; DIAS J.P. et al. **Clinical outcomes of thirteen patients with acute chagas disease acquired through oral transmission**



*from two urban outbreaks in northeastern Brazil*. PLoS Negl Trop Dis 4: e711, 2010.

BATISTA, R. S.; GOMES, A. P.; MONTEVERDE, D. T.; MARTINS, G. M.; COLOMBO, M. M.; MESSEDER, J. C.; ANTONIO, V. E. Neuroinfecção humana por *Trypanosoma cruzi*. **Revista Neurociências**, v. 16, p. 310–315, 2008. <https://doi.org/10.34024/rnc.2008.v16.8622>

BATISTA, R.S. **A moléstia de Chagas e os direitos sociais: reflexões contemporâneas**. Cien Saude Colet [periódico na internet](2007/Jul). [Citado em 18/02/2021]. Está disponível em: <http://www.cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/a-molestia-de-chagas-e-os-direitos-sociais-reflexoes-contemporaneas/851?id=851>

BECK, A.T.; STEER, R.A. Garbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: twenty-five years of evaluation. **Clin Psychol Rev**, v. 8, p. 77-100, 1988.

BERN C, M.D., M.P.H. **Chagas' Disease** N Engl J Med;373:456-66, 2015.

BESTETTI, Reinaldo B. Cardiomiopatia Chagásica crônica - diagnóstico e tratamento / Chronic Chagas Cardiomyopathy - diagnosis and treatment **Rev. Soc. Cardiol.** Estado de São Paulo ; 26(4): 246-52, out.-dez. 2016.

BIOLO, A.; RIBEIRO, A.L.; CLAUSELL, N. **Chagas cardiomyopathy – where do we stand after a hundred years?** Prog Cardiovasc Dis. 2010.

BRASIL. 2012. Disponível em: <http://www.fiocruzbr/chagas/cgi/c>.

BRAUNWALD, E. et al. Harrison. **Medicina Interna**. 2009, 17ª Ed. São Paulo: McGrawHill,

BRAVO-TOBAR, Iván Darío et al. Adenosine Deaminase Activity And Serum C-Reactive Protein As Prognostic Markers Of Chagas Disease Severity. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 57, n. 5, pp. 385-392. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0036-46652015000500003>. Acesso em: 3 abr. 2022.

BRODSKYN, C.I.; BARRAL-NETTO, M. **Resposta imune humana na doença de Chagas**. In: BRENER, Z.; ANDRADE, Z.A. & BARRAL-NETTO, M., ed. *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas*. Rio de Janeiro, Guanabara Kooganp. 170-176, 2000.

BUYUKINAN M.; OZEN S.; KOKKUN S.; SAZ E.U. The relation of vitamin D deficiency with puberty and insulin resistance in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(1-2):83-87. doi:10.1515/jpem-2011-0426

CANNON, Joseph G. Inflammatory cytokines in nonpathological states. *Physiology*, v. 15, n. 6, p. 298-303, 2000.

CAVALCANTE, A. S.; BEZERRA, A. S.; SANTOS, D. B.; LIMA, F. J. B.; MORAIS, H. C. C. Doença de Chagas e suas complicações: uma revisão de literatura. In: Semana de Enfermagem, **13 – Mostra Interdisciplinar do curso de Enfermagem**, 2018, Quixadá. Quixadá: UNICATÓLICA, 2019.

CHAGAS C. ***Nova entidade morbida do homem: resumo geral de estudos etiológicos e clínicos.*** Mem Inst Oswaldo Cruz. 3: 219-275, 1911.

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.*** Mem Int Oswaldo Cruz. 1: 159-218, 1909.

CHEN S.; SIMS G.P.; CHEN X.X.; GU Y.Y.; CHEN S.; LIPSKY P.E. Modulatory Effects of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 on Human B Cell Differentiation. *J Immunol*. 2007;179(3):1634–47.

CHIU E. **Demência, depressão e qualidade de vida.** In: Caramelli P, Forleza OV, orgs. Neuropsiquiatria geriátrica. São Paulo: Atheneu, p.39-43. 2000.

CICONELLI, R. M. et al. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36).1. Introdução 1.1. Contexto. **Rev bras. reumatol**, v. 39, p. 143-50, 1999.

CICONELLI, R.M. **Tradução para o português e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida “medical outcomes study 36 – item short – form health survey (SF-36).** São Paulo; [Tese de Doutorado – Escola Paulista de Medicina de São Paulo da Universidade Federal de São Paulo], 1997.

CIMERMAN, S.; CIMERMAN B. **Medicina Tropical**, São Paulo: Editora Ateneu, 2003.

COHEN S.; RODRIGUEZ, M. S. apud Myers DG. **Psicologia social.** Rio de Janeiro: LTC; 2000. p.269-97.

COHEN, S.; RODRIGUEZ, R. Pathways Linking Affective Disturbances and Physical Disorders. **Health Psychology**, 15, 374-380. 1995. <https://doi.org/10.1037/0278-6133.14.5.374>

COTRAN R.S.; KUMAR V.; COLLINS T. **Robbins pathologic basis of disease**. Philadelphia: W. B. Saunders Co.; 1999. p.393.

COURA J.R. **Chagas disease: what is known and what is needed. A background article** Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 102 (Suppl. I) (2007), pp. 113-122

COURA J.R.; ABREU L.L.; WILLCOX H.P.; PETANA W. Comparative controlled study on the use of benznidazole, nifurtimox and placebo, in the chronic form of Chagas' disease, in a field area with interrupted transmission. I. Preliminary evaluation. **Rev Soc Bras Med Trop**. Mar-Apr;30(2):139-44, 1997

COURA J.R.; ALBAJAR-VIÑAS P. **Chagas disease: a new worldwide challenge**. Nature outlook 2010; XXX (supl):56-57.

COURA J.R.; BORGES-PEREIRA J. **Chagas disease: 100 years after its discovery. A systemic review**. Acta Trop. 2010 Jul-Aug;115(1-2):5-13. doi: 10.1016/j.actatropica.2010.03.008. Epub 2010 Apr 9. PMID: 20382097.

COURA, J.R. **The main sceneries of Chagas disease transmission. The vectors, blood and oral transmissions - A comprehensive review**. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro: 1-6, 2015 <https://www.scielo.br/pdf/mioc/2014nahead/0074-0276-mioc-0074-0276140362.pdf>

CUNHA, J. A. (2001). **Manual da versão em português das escalas Beck**. São Paulo, SP: Casa do Psicólogo.

DANA-ALAMDARI L.; KHEIROURI S.; NOORAZAR S.G. Serum 25-Hydroxyvitamin D in Patients with Major Depressive Disorder. Iranian **Journal of Public Health**.;44(5):690-697,2015.

DANESH J.; WHEELER J. G.; HIRSCHFIELD G. M. et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. **N Engl J Med**. 2004;350(14):1387-1397. doi:10.1056/NEJMoa032804

DANTZER R.; KELLEY K.W. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. **Brain Behav Immun**. 2007;21(2):153-60.

DANTZER R.; O'CONNOR J. C.; FREUND G. G.; JOHNSON R. W.; KELLEY K. W. ***From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain.*** Nat Ver Neurosci. 9: 46-56, 2008.

DANTZER, R.; COHEN, S.; RUSSO, S. J.; DINAN, T. G. **Resilience and immunity.** Brain, Behav. Immunity 74, 28–42 (2018).

DE LIMA ARGIMON, Irani Iracema et al. Aplicabilidade do Inventário de Depressão de Beck-II em idosos: uma revisão sistemática. ***Avaliação Psicológica***, v. 15, p. 11-17, 2016. Disponível em [http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1677-04712016000300003&lng=pt&nrm=iso](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-04712016000300003&lng=pt&nrm=iso). Acessado em: 25 nov. 2020.

DEL PORTO, José Alberto. Conceito e diagnóstico. **Rev. Bras. Psiquiatr.** [online]. 1999, vol.21, suppl.1 [cited 2021-02-22], pp.06-11. Available from: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-44461999000500003&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44461999000500003&lng=en&nrm=iso)>. ISSN 1809-452X. <https://doi.org/10.1590/S1516-44461999000500003>.

DELISLE, V. C.; ABBEY, S. E.; BECK, A.T.; DOBSON, K.S.; DOZOIS, D.J.; GRACE, S.L.; et al. **The Influence of Somatic Symptoms on Beck Depression Inventory Scores in Hospitalized Postmyocardial Infarction Patients.** Can J Psychiatry. 2012;7(12):752-8.

DESSOTTE, Carina Aparecida Marosti et al . Sintomas depressivos somáticos e cognitivo-afetivos entre pacientes com doença cardíaca: diferenças por sexo e idade. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto , v. 23, n. 2, p. 208-215, Apr. 2015 . Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-11692015000200005&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692015000200005&lng=en&nrm=iso). Acessado em: 09 nov. 2020.

DIAS, J. C. P. **História Natural da Doença de Chagas** [Monografia]. Belo Horizonte: Academia Mineira de Medicina; 2006.

DIAS, J. C. P.; PRATA, A.; SCHOFIELD, C.J. Doença de Chagas na Amazonia: esboço da situação atual e perspectiva de prevenção. **Rev Soc Bras Med Trop**; 35(6): 669-78, 2002.

DIAS, J. P. C. Doença de Chagas, ambiente, participação e Estado - Chagas disease, environment, participation, and the state ,**Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 17(Suplemento):165-169, 2001

DIAS, J. P. et al. Acute Chagas disease outbreak associated with oral transmission. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. V.41, p. 296-300, mai-jun, 2008.

DIAS, J. P. et al. **II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015**. Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília, v. 25, n. esp, p. 7-86, jun. 2016. Disponível em <[http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-49742016000500007&lng=pt&nrm=iso](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742016000500007&lng=pt&nrm=iso)>. acessos em 11 jan. 2018. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742016000500002>.

DINARELLO, Charles A. Cytokines as endogenous pyrogens. **The Journal of infectious diseases**, v. 179, n. Supplement\_2, p. S294-S304, 1999.

DSM-IV-TR™ - **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. trad. Cláudia Dornelles; - 4.ed. rev. - Porto Alegre: Artmed,2002.

DUARTE SILVA, E; MAES, M.; MACEDO, D.; SAVINO, W.; PEIXOTO, C. A. Shared neuroimmune and oxidative pathways underpinning Chagas disease and major depressive disorder. **Transl Psychiatry**. 2020 Dec 2;10(1):419. doi: 10.1038/s41398-020-01105-9. PMID: 33268766; PMCID: PMC7710744.

DUBROCK, Hilary M, et al. High-sensitivity C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction. **PloS one** vol. 13,8 e0201836. 16 Aug. 2018, doi:10.1371/journal.pone.0201836

DUTRA, W. O. et al. **Cellular and genetic mechanisms involved in the generation of protective and pathogenic immune responses in human Chagas disease**. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, v. 104, supl. 1, p. 208-218, July 2009. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0074-02762009000900027&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762009000900027&lng=en&nrm=iso)>. access on 12 Jan. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762009000900027>.

DUTRA, W. O.; GOLLOB, K. J. **Current concepts in immunoregulation and pathology of human Chagas disease**. Curr Opin Infect Dis. 2008;21(3):287-292. doi:10.1097/QCO.0b013e3282f88b80

ECHEVERRÍA, Luis E. et al. Cardiovascular biomarkers as predictors of adverse outcomes in chronic Chagas cardiomyopathy. **PloS One**, v. 16, n. 10, p. e0258622, 2021.

ECHEVERRIA L. E.; MORILLO C. A. **American Trypanosomiasis (Chagas Disease)**, **Infectious Disease Clinics of North America**, Volume 33, Issue 1,2019, Pages 119-134, ISSN 0891-5520, ISBN 9780323655118,

<https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.10.015>.  
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891552018301041>)

ELDERON L.; WHOOLEY M.A. **Depression and cardiovascular disease**. Prog Cardiovasc Dis. 55:511-23, 2013.

ENDOCRINE SOCIETY Publishes Clinical Practice **Guidelines For Vitamin D Deficiency**. Disponível em: <http://www.healio.com/endocrinology/practice-management/news/online/%7Bf7557f26-0d85-4ec8-a33a-ef05f41e0e94%7D/endocrine-society-publishes-clinical-practice-guidelines-for-vitamin-d-deficiency>

ESERIAN, Jaqueline Kalleian. Papel da vitamina D no estabelecimento e tratamento de transtornos neuropsiquiátricos. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 12, n. 2, p. 234-238, 2013.

FAUCI, A. S. et. al. **Harisson Medicina Interna**. 17 ed. Rio de Janeiro: McGra-Hill, 2008.

FERREIRA, M. S.; LOPES, E. R.; CHAPADEIRO, E.; DIAS, J. C. P.; OSTEMAYER, A. L. **Doença de Chagas**. In: Veronesi R, Focaccia R. Tratado de Infectologia. 2a ed. São Paulo: Atheneu, 2005, pp. 1195-233.

FERREIRA, Renata Trotta Barroso et al. **Transmissão oral da doença de Chagas pelo consumo de açai**: um desafio para a Vigilância Sanitária. 2014.

FLECK M.P.A.; LEAL O.F.; LOUZADA S.; XAVIER M.; CHACHAMOVIC E.; VIEIRA G.; SANTOS L.; PINZON V. Aplicação da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-100). **Rev Saúde Pública**; 33(2):198-205, 1999

FLECK, Marcelo P. et al. Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (Versão integral). **Rev. Bras. Psiquiatr.** [online]. 2009, vol.31, suppl.1 [cited 2021-02-22], pp.S7-S17. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-44462009000500003&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462009000500003&lng=en&nrm=iso). ISSN 1809-452X. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462009000500003>.

FRAGATA, Abílio Augusto. A Doença de Chagas: Seria o Barbeiro o Único Culpado?. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia** [online]. 2021, v. 117, n. 1 suppl 1 pp. 1-7. Disponível em: <https://doi.org/10.36660/abc.20210290>. Acessado em: 4 abr. 2022.

FRÁGUAS, Jr. R.; FIGUEIRÓ, J. A. B. (2000) **Depressões Secundárias: Peculiaridades da Depressão no Contexto Médico Não Psiquiátrico**. In: Fráguas Jr. R, Figueiró JAB. Depressões em Medicina Interna e em outras condições médicas. Depressões Secundárias. São Paulo: Atheneu; 2000. [ Links ]

GALHARDO MCG, MARTINS IA, MORENO AH, XAVIER SS, COELHO JMC, VASCONCELOS ACY, RIBEIRO RS, et al. Reativação da infecção por Trypanosoma cruzi em paciente com síndrome da imunodeficiência adquirida. **Revista Sociedade Brasileira Medicina Tropical**; 32: 291-294, 1999.

GALIZZI H.R. (2000) **Depressão nas Diversas Especialidades**. In: Fráguas Jr. R, Figueiró JAB. Depressões em Medicina Interna e em outras condições médicas. Depressões Secundárias. São Paulo: Atheneu; 2000.

GALVÃO, C., org. **Vetores da doença de chagas no Brasil [online]**. Curitiba: **Sociedade Brasileira de Zoologia**, 2014, 289 p. Zoologia: guias e manuais de identificação series. ISBN 978-85-98203-09-6. Available from SciELO Books <<http://books.scielo.org>>. <https://www.dndial.org/doencas/doenca-chagas/> acesso em 1 jan. 2021.

GANTER, U. et al. Dual control of C-reactive protein gene expression by interleukin-1 and interleukin-6. **The EMBO journal**, v. 8, n. 12, p. 3773-3779, 1989.

GARCIA, Sérgio Britto. Doença de Chagas: os 100 anos da descoberta e a atualidade do pensamento do seu descobridor. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 46, p. 249-251, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-28032009000400001>>. Epub 02 Mar 2010. ISSN 1678-4219. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032009000400001>.

GAYNES, B.N.; BURNS, B. J.; TWEED, D. L. ERICKSON, P. apud LN. **Associação entre qualidade de vida e depressão em pacientes portadores de doenças crônicas**. [Dissertação – Mestrado]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2005.

GAYNES, B.N.; BURNS, B. J.; TWEED, D. L. ERICKSON, P. **Depression and health-related quality of life**. J Nerv Ment Dis 2002; 190:799-806.

GONZÁLEZ L.; RAMOS-TRAUTMANN G.; DÍAZ-LUQUIS G.M.; PÉREZ C.M.; PALACIOS C. **Vitamin D status is inversely associated with obesity in a clinic-based sample in Puerto Rico**. Nutr Res. 2015;35(4):287–93

GOURBIERE S.; DUMONTEIL E.; RABINOVICH J.E.; MINKOUE R.; MENU F. **Demographic and dispersal constraints for domestic infestation by nondom-**

**icilated Chagas disease vectors in the Yucatán Peninsula, Mexico.** Am J Trop Med Hyg. 2008;78:133–9.

GRABOWSKI R. S. **Princípios de Anatomia e Fisiologia.** Ed Guanabara Koogan, 9a edição, Rio de Janeiro – RJ, 2008.

GREENLAND, Philip et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular ... **Journal of the American College of Cardiology**, v. 56, n. 25, p. e50-e103, 2010. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182051bab.

GROTBERG, E. Novas Tendências em Resiliência. Em: A. Melillo & E. N. S. Ojeda (Org.). **Resiliência: descobrindo as próprias fortalezas** (p.15-22). Porto Alegre: Artes Médicas,2005.

GRÜBLER M.R.; MÄRZ W.; PILZ S. et al. Vitamin-D concentrations, cardiovascular risk and events - a review of epidemiological evidence. **Rev Endocr Metab Disord.** 2017;18(2):259-272. doi:10.1007/s11154-017-9417-0

GUARIENTO, M. E.; CAMILO, M. V. F.; CAMARGO, A. M. A. (1999). **Situação trabalhista do portador de doença de Chagas crônica, em um grande centro urbano.** Cadernos de Saúde Pública, 15, 381-386.

GUIA PARA VIGILÂNCIA, PREVENÇÃO, CONTROLE E MANEJO CLÍNICO DA DOENÇA DE CHAGAS AGUDA TRANSMITIDA POR ALIMENTOS. – Rio de Janeiro: PANAFTOSA-VP/OPAS/OMS, 92 p.: il. (**Serie de Manuais Técnicos**, 12) PAHO/HSD/CD/539.09 Inclui anexos. ISSN 0101-6970,2009.

HANSEN K.E.; BARTELS C. M.; GANGNON R. E.; JONES A. N.; GOGINENI J. An evaluation of high-dose vitamin D for rheumatoid arthritis. **J Clin Rheumatol.** 2014;20(2):112-4. doi: 10.1097/RHU. 0000000000000072.

HIGUCHI M. **Human chronic chagasic cardiopathy: participation of parasite antigens, subsets of lymphocytes, cytokines and microvascular abnormalities.** Mem Inst Oswaldo Cruz. 1999;94 Suppl 1:263-7. doi: 10.1590/s0074-02761999000700044. PMID: 10677730.



HOLICK M. F. , et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline **Journal Clin Endocrinol Metab**, July 96(7):1911–1930 jcem.endojournals.org, 2011.

HUEB, M. F. D.; LOUREIRO, S. R. **Revisão: aspectos cognitivos e psicossociais associados a doença de Chagas**. *Psicol Estud* 2005; 10(1): 137-42.

JARDIM, E.; TAKAYANAGUI, O. M. **Forma nervosa crônica da Doença de Chagas**. *Arq Neuropsiquiatr* 1993;51(4):537-40.

JIN, D. et al. Vitamin D status affects the relationship between lipid profile and high-sensitivity C-reactive protein. **Nutr Metab (Lond)**. 2020;17:57. Published 2020 Jul 14. doi:10.1186/s12986-020-00455-x

JOHNSON, R.; TOLOZA, J.; CORTES, L.; VALDÉS, C. Miocardiopatía por hipocalcemia. **Rev Chil Cardiol**. 2010; 29: 374-377

JORDE, Rolf et al. Vitamin D and cognitive function: the Tromsø Study. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 355, n. 1-2, p. 155-161, 2015. doi:10.1016/j.jns.2015.06.009

JORGE, Bruno Afonso Lagoeiro. et al. Suplementação de Vitamina D na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Normal: impacto na qualidade de vida. Estudo FITNESS. **Rev Bras Cardiol**.25(5):400-405 setembro/outubro, 2012.

JORGE, T. C. A.; CASTRO, S. L. orgs. **Doença de chagas: manual para experimentação animal** [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ. 368 p. Antropologia e Saúde collection. ISBN 85- 85676-75-2. Available from SciELO Books <<http://books.scielo.org>>. 2000.

JURUENA, M. F. et al. Receptores de glicocorticóides e depressão. **Rev Bras Psiquiatr**. 2004;26(3):189-201

KANDEL ER, SCHWARTZ JH, JESSELL TM. **Princípios da neurociência**. 4.ed. Barueri - SP: Manole. 5-17, 2003.

KASTER, M. P.; MACHADO, D.G. ; SANTOS, A.R.S. ; RODRIGUES, A.L.S. . **Involvement of NMDA receptors in the antidepressant-like action of adenosine**. *Pharmacological Reports* , v. 64, p. 706-713, 2012

KHANDAKER, G. M. et al. Shared mechanisms between coronary heart disease and depression: findings from a large UK general population-based cohort. ***Mol. Psychiatry*** 25, 1477–1486 (2019).

KRAMER, Frank et al. Evaluation of high-sensitivity C-reactive protein and uric acid in vericiguat-treated patients with heart failure with reduced ejection fraction. ***European Journal of Heart Failure***, v. 22, n. 9, p. 1675-1683, 2020.

KRATZ, Daniela Barbosa; SILVA, Giancarlos Soares; TENFEN, Adrielli. Deficiência de vitamina D (25OH) e seu impacto na qualidade de vida: uma revisão de literatura / Deficiency of vitamin D (25OH) and its impact on the quality of life: a literature review. ***Rev. bras. anal. clin*** ; 50(2): 118-123, nov. 23, 2018.

KROPF, Simone Petraglia et al. Doença de Chagas: a construção de um fato científico e de um problema de saúde pública no Brasil. ***Ciência & saúde coletiva***, v. 5, p. 347-365, 2000.

LAGUARDIA, Josué et al. Brazilian normative data for the Short Form 36 questionnaire, version 2. ***Revista Brasileira de Epidemiologia***. 2013, v. 16, n. 04, pp. 889-897. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2013000400009>. ISSN 1980-5497. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2013000400009>. Acesso em: 25 out. 2020.

LANNES-VIEIRA, Joseli et al. ***Alterações comportamentais na doença de Chagas experimental crônica: comportamento depressivo responde à terapia com fluoxetina e benzinidazol***. Ciclo Carlos Chagas. São Paulo, v.01, n.01, 2010.

LEEMAN, C.P. ***Depression and the right to die***. ***Gen Hosp Psychiatry***. 1999 Mar-Apr;21(2):112-5. doi: 10.1016/s0163-8343(98)00069-3. PMID: 10228891.

LEON Rodriguez D.A.; CARMONA F.D.; GONZÁLEZ C.I.; MARTIN J. ***Evaluation of VDR gene polymorphisms in Trypanosoma cruzi infection and chronic Chagasic cardiomyopathy***. *Sci Rep*. 2016; 6:31263.

LIDANI, Kárita Cláudia Freitas et al. Chagas disease: from discovery to a worldwide health problem. ***Frontiers in public health***, v. 7, p. 166, 2019.

LIDANI, Kárita Cláudia Freitas; BAVIA Lorena, AMBROSIO Altair R.; DE MESSIAS-REASON Iara J. The complement system: a prey of Trypanosoma cruzi. ***Frontiers in Microbiology***, v. 8, p. 607, 2017.

LIEKE, T. et al. Interaction of natural killer cells with Trypanosoma cruzi-infected fibroblasts. *Clinical & Experimental Immunology*, v. 145, n. 2, p. 357-364, 2006. doi: 10.1111/j.1365-2249.2006.03118.x. PMID: 16879257; PMCID: PMC1809687.

LIMONGI, Ana Cristina; RODRIGUES, Avelino Luiz. Como gerenciar sua saúde no trabalho: um manual sobre estresse e queixas psicossomáticas no dia a dia nas empresas. **São Paulo: Editora STS**, 1994.

LORENZI, H. **Árvores Brasileiras**: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil, vol. 1. Ed. Nova Odessa, SP: Instituto Plantarum, 2009. 352- p.

LUCHETTI A. O. et al. The National Survey of seroprevalence for evaluation of the control of Chagas disease in Brazil (2001-2008) **História sobre a Doença de Chagas no Brasil** ;Vol: 44: Suplemento II, 2011 .  
<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v44s2/a15v44s2.pdf>

MAEDA S. S.; BORBA V. Z. C.; CAMARGO M. B. R.; SILVA D. M. W.; BORGES J. L.; BANDEIRA F, CASTRO M. L. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia** [online]. 2014, v. 58, n. 5, pp. 411-433. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003388>. Acesso em: 23 dez. 2021. ISSN 1677-9487.  
<https://doi.org/10.1590/0004-2730000003388>

MAES M.; YIRMYIA R.; NORABERG J.; BRENE S.; HIBBELN J.; PERINI G, et al. **The inflammatory & neurodegenerative hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression**. Metab Brain Dis., 24: 27-53, 2009.

MARCHI, R. et al. Depressão e Doença de Chagas. **Revista Brasileira de Clínica Médica**. São Paulo, v. 9, n. 5, p. 325-328, set-out, 2011.

MARQUES-DEAK, A; STERNBERG, E. Psiconeuroimunologia: a relação entre o sistema nervoso central e o sistema imunológico. **Rev Bras Psiquiatr** 2004; 26 (3):143-44.

MARQUES, Cláudia Diniz Lopes et al. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. **Rev. Bras. Reumatol**. São Paulo, v. 50, n. 1, p. 67-80, Feb. 2010. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0482-50042010000100007&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042010000100007&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 07 nov. 2015.  
<http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042010000100007>.

MARSHALL BRINKLEY, D.; ALI, O.M.; ZALAWADIYA, S.K. et al. **Vitamin D and Heart Failure**. *Curr Heart Fail Rep* 14, 410–420 (2017).  
<https://doi.org/10.1007/s11897-017-0355-7>

MARTINEZ, M. C. **As relações entre a satisfação com aspectos psicossociais no trabalho e a saúde do trabalhador**. São Paulo. [Dissertação de Mestrado – Programa de Pós-Graduação do Departamento de Saúde Ambiental da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo].2002

MASSARO, Débora Cristina; REZENDE, Denise Silva; CAMARGO, Luis Marcelo Aranha. Estudo da fauna de triatomíneos e da ocorrência de doença de Chagas em Monte Negro, Rondônia, Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 11, n. 2, p. 228-240, 2008.

MEM. INST OSWALDO CRUZ, 94 (**Suppl I**) (1999), pp. 71-80

MEM. INST. OSWALDO CRUZ, 94 (**Suppl I**) (1999), pp. 263-267

MICHOS E. D. et al. **Vitamin D, Calcium Supplements, and Implications for Cardiovascular Health: JACC Focus Seminar**. *JACC*. 2021; 77 (4) 437–449.

MIGNOTE H G. An Analysis of Beck Depression Inventory 2<sup>nd</sup> Edition (BDI-II). **Glob J Endocrinol Metab** .2(3). GJEM.000540.2018. DOI: 10.31031/GJEM.2018.02.000540

MILLER J. W.; HARVEY D. J.; BECKETT L. A.; GREEN R.; FARIAS S. T.; REED B. R.; OLICHNEY J. M.; MUNGAS D. M.; DECARLI C. Vitamin D Status and Rates of Cognitive Decline in a Multiethnic Cohort of Older Adults. **JAMA Neurol**. 2015 Nov;72(11):1295-303. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.2115. PMID: 26366714; PMCID: PMC5023277.

MILOVANOVIC; COLS. Vitamina D, IL-17 e TNF $\alpha$  na insuficiência cardíaca crônica , **Arq Bras Cardiol** 98(3):259-265 , 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Consenso Brasileiro de Doença de Chagas**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. v. 38, 2005.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Doença de Chagas Aguda. **Manual Prático de Subsídio à Notificação Obrigatória no SINAN**. 2004. (SINAN). Doença de Chagas Aguda: casos confirmados notificados no Brasil [Internet]. Brasília: SINAN; 2010-2016. **Net**. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/chagasbr.def>

MONTEIRO JUNIOR F.D.C.; MANDARINO N.R.; SALGADO J.V.L.; LAGES J.S.; SALGADO FILHO. *Rev Bras Cardiol.*;27(5):356-365. Deficiência de Vitamina D: um Novo Fator de Risco Cardiovascular?, 2014.

MONTERA M. W. et al. I diretriz brasileira **de miocardites e pericardites**. *Revista sociedade brasileira de cardiologia*. 2013 abr 15; 100 (4).

MOTA D'ARCE, D. C. G.; BENEVIDES-PEREIRA, A. M. T.; GOMES, M. L.; ARAÚJO, S. M. **Estresse e resiliência em doença de Chagas**. *Aletheia* 24, 57–68. 2006.

MUSCOGIURI G.; BARREA L.; ALTIERI B. et al. Calcium and Vitamin D Supplementation. Myths and Realities with Regard to Cardiovascular Risk. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17(6):610-617. doi:10.2174/1570161117666190408165805

NAVARRO E.C. et al. **Indeterminate form of Chagas' disease and metabolic syndrome: a dangerous combination**. *Am J Med Sci*. 2013;3(4):68–73.

NEVES, D. P. *Parasitologia Humana*. 12 ed. Belo Horizonte: Atheneu, 2011

NOBREGA A.A.; GARCIA M.H.; TATTO E.; OBARA M.T.; COSTA E. et al. **Oral transmission of Chagas disease by consumption of acai palm fruit, Brazil**. *Emerg Infect Dis* 15: 653–655, 2009.

NUNES M.C.P.; GUIMARÃES JÚNIOR M.H.; DIAMANTINO A.C., et al. *Heart* 2017;103:651–658.

NUNES, Maria Carmo Pereira; et al. 2018 *Circulation*. 2018;138:e169–e209. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000599. September 18, 2018 e171

OKEREKE O. I.; VYAS C. M.; MISCHOULON D. et al. Effect of long-term supplementation with marine omega-3 fatty acids vs placebo on risk of depression or clinically relevant depressive symptoms and on change in mood scores: a randomized clinical trial. *JAMA*.2021;326(23):2385-2394.

OLIVEIRA A.P.; BERNARDO C.R.; CAMARGO A.V.D.S.; RONCHI L.S.; BORIM A.A.; BRANDÃO DE MATTOS C.C. et al. **Genetic Susceptibility to Cardiac and Digestive Clinical Forms of Chronic Chagas Disease**: Involvement of the CCR5 59029 A/G Polymorphism. *PLoS ONE* 10(11): e0141847. doi:10.1371/journal.pone.0141847, 2015.

OLIVEIRA I.; TORRICO F.; MUNOZ J.; GASCON J. Congenital transmission of Chagas disease: a clinical approach. *Expert Rev Anti Infect Ther*;8:945–56, 2010

OLIVEIRA JUNIOR L.R.; CARVALHO T.B.; SANTOS R.M.D.; COSTA E.A.P.N.D.; PEREIRA P.C.M.; KUOKAWA C.S. Association of vitamin D3, VDR gene polymorphisms, and LL-37 with a clinical form of Chagas Disease. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019 Sep 5;52:e20190133. doi: 10.1590/0037-8682-0133-2019. PMID: 31508781.

OLIVEIRA, Nielmar de. **Pesquisa aponta relação entre doença de Chagas e depressão**. <https://memoria.ebc.com.br/agenciabrasil/noticia/2013-05-29/pesquisa-aponta-relacao-entre-doenca-de-chagas-e-depressao>

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Guia para vigilância, prevenção, controle e manejo clínico da doença de Chagas aguda transmitida por alimentos**. Rio de Janeiro: Organização Pan-Americana da Saúde; 2009. (Série de Manuais Técnicos, 12).

OTTE, C. et al. Major depressive disorder. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2, 1–21 (2016).

OZAKI, YAEKO. Qualidade de vida e sintomas depressivos em portadores da doença de Chagas em atendimento no ambulatório do grupo de estudos em doenças de Chagas. **Campinas: Universidade Estadual de Campinas**, 2008.

PACHECO, Luciano Vasconcellos et al. Transmissão oral da doença de Chagas: uma revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 2, p. e31910212636-e31910212636, 2021.

PAIS RIBEIRO, J. (2005). **O importante é a saúde: Estudo de adaptação de uma técnica de avaliação da percepção do estado de saúde**. Lisboa: Fundação Merck.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chagas Disease**; Pan American Health Organization: Washington, DC, USA, 2019. Disponível em: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49653/9789275120439\\_eng.pdf](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49653/9789275120439_eng.pdf). Acessado em: 6 out. 2021.

PASCERI V.; WILLERSON J.T.; YEH E.T.H. **Direct proinflammatory effect of c-reactive protein on human endothelial cells**. *Circulation*, 102: 2165-2168, 2000.

PEARSON, Thomas A. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare

professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*, v. 107, n. 3, p. 499-511, 2003.

PEELEN E.; KNIPPENBERG S.; MURIS A.H.; THEWISSEN M.; SMOLDERS J.; TERVAERT J.W. et al. Effects of vitamin D on the peripheral adaptive immune system: a review. *Autoimmun Rev.*;10(12):733-43,2011.

PELLICORI, Pierpaolo et al. High-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure: patient characteristics, phenotypes, and mode of death. *Cardiovascular Research*, v. 116, n. 1, p. 91-100, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz198>.

PÉREZ-MOLINA J.A.; MOLINA I. *Chagas disease*. Lancet. 2018;391(10115):82-94. doi:10.1016/S0140-6736(17)31612-4

PINTO, A. et al. Acometimento cardíaco em pacientes com Doença de Chagas aguda em microepidemia familiar, em Abaetetuba, na Amazônia Brasileira. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v. 34, n. 5, p. 413-419, 2001.

PINTO, A. et al. Fase aguda da Doença de Chagas na Amazônia Brasileira. Estudo de 233 casos do Pará, Amapá e Maranhão observados entre 1988 e 2005. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v. 41, 2008.

PINTO, Ana Yecê das Neves et al. Doença de chagas aguda grave autóctone da Amazônia brasileira. *Rev. Para. Med.* [online]., vol.21, n.2 ,2007. [citado 2016-04-05], pp. 07-12 . Disponível em: <[http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-59072007000200002&lng=pt&nrm=iso](http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-59072007000200002&lng=pt&nrm=iso)>. ISSN 0101-5907.

POLAT, et al. Low vitamin D status associated with dilated cardiomyopathy. *Int J Clin Exp Med*. jan 15;8(1):1356-62,2015.

PORTELA-LINDOSO A. A. B.; SHIKANAI-YASUDA M .A. Doença de Chagas crônica: do xenodiagnóstico e hemocultura à reação em cadeia da polimerase *Rev Saúde Pública* 37(1):107-15 107 2003; [www.fsp.usp.br/rsp](http://www.fsp.usp.br/rsp)

PORTO, C. C. *Doenças do Coração: Prevenção e Tratamento*. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

PRATA, Aluizio et al. The beginning of the disease. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 44, 2011.

PROST J.O.; VILLANUEVA H.R.; MORIKONE A.M.; POLO G.; BOSCH A.M. Evidencias de compromiso cerebral en el estadio crónico de la enfermedad de chagas obtenidas por medio del potencial p 300 y de electroencefalografía cuantificada. *Arq Neuropsiquiatr*. 58: 262-271, 2000.

RASSI A. JR.; RASSI A.; MARIN-NETO J.A. **Chagas disease**. *Lancet*. 375: 1388-1402, 2010.

RASSI A. JR.; RASSI A.; RASSI S.G. **Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies**. *Circulation*, 115(9):1101-1108, 2007.

RECHE, C. **Essa tal de depressão: doença ou resposta?** 2ª Ed. São Paulo: Editora Átomo, 135 p. 2004.

RIBEIRO, Antonio Luiz Pinho; ROCHA, Manoel Otávio da Costa. Forma indeterminada da doença de Chagas: considerações acerca do diagnóstico e do prognóstico. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** [online]. 1998, v. 31, n. 3, pp. 301-314. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0037-86821998000300008>>. Epub 13 Jun 2000. ISSN 1678-9849. <https://doi.org/10.1590/S0037-86821998000300008>. Acesso em: 17 nov. 2022.

RIDKER P.M.; HENNEKENS C.H.; BURING J.E.C. - Reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.*, 342: 836- 843; 2000.

ROSA NETO N. S.; CARVALHO J. F. de O uso de provas de atividade inflamatória em reumatologia. **Rev Bras Reumatol**, 49(4):413-30 ,2009.

RUBIO, Helena. Relações entre qualidade de vida e estrutura de personalidade em pessoas deprimidas. **Psic**, São Paulo , v. 3, n. 1, p. 58-85, jun. 2002. Disponível em [http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1676-73142002000100005&lng=pt&nrm=iso](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-73142002000100005&lng=pt&nrm=iso). Acessos em: 24 nov. 2021.

SANTOS E.F.; SILVA A.A.O.; LEONY L.M.; FREITAS N.E.M.; DALTRO R.T. et al. (2020) **Acute Chagas disease in Brazil from 2001 to 2018: A nationwide spatiotemporal analysis**. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 14(8): e0008445. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008445>

SAPONARO F.; MARCOCCI C.; ZUCCHI R. Vitamin D status and cardiovascular outcome. **J Endocrinol Invest**. 2019;42(11):1285-1290. doi:10.1007/s40618-019-01057-y



SCHMIDT, André; NETO, José Antônio Marin. **Testes Sorológicos para Doença de Chagas: Outra Evidência de Enigma em Doença Amplamente Negligenciada. Minieditorial** • Arq. Bras. Cardiol. 115 (6). Dez 2020.  
<https://doi.org/10.36660/abc.20200656>

SEIDL, E. M. F.; ZANNON, C. M. L. C. Qualidade de vida e saúde: aspectos conceituais e metodológicos. **Cadernos de Saúde Pública**. 2004;20(2):580-588. 2004

SHAW J.; LAINSON R.; FRAIHA H. 1969. Considerações sobre a epidemiologia dos primeiros casos autóctones de doença de Chagas registrados em Belém, Pará, Brasil. **Rev Saude Publica** 3: 153-157.

SHIKANAI-YASSUDA M.A.; CARVALHO N.B. Oral transmission of Chagas disease. **Clin Infect Dis**. 2012 Mar;54(6):845-52.

SHIKANAI-YASSUDA M.A.; MARCONDES C.A.; GUEDES L.A.; SIQUEIRA G.S.; BARONE A.A.; DIAS J.C.P.; AMATO NETO V.; TOLEZANO J.E.; PERES H.A.; ARRUDA JR. E.R.; LOPES M.H.; SHIROMA M.; CHAPADEIRO E. 1991. Possible oral transmission of acute Chagas disease in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, 33: 351-357.

SILVA A.A. **Portal de Doença de Chagas** – Fio Cruz. Disponível em: <http://chagas.fiocruz.br/patologia/> Acesso em: 26 fev. 2021.

SILVA A.A.; VILAR-PEREIRA, G.; SOUZA, A.S.; SILVA RR, ROCHA MS, LANNES-VIEIRA J. Trypanosoma cruzi-Induced Central Nervous System Alterations: From the Entry of Inflammatory Cells to Potential Cognitive and Psychiatric Abnormalities. **J Neuroparasitology**. 1, 2010.

SILVA, C. A. **Avaliação da concentração sérica da proteína c-reativa na forma cardíaca da doença de chagas**; Campinas, SP : [s.n.], 2009.

SILVEIRA, Antônio Carlos; DIAS, João Carlos Pinto. O controle da transmissão vetorial. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, p. 52-63, 2011.

SIMÕES, Marcus Vinicius et al. Chagas disease cardiomyopathy. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 31, p. 173-189, 2018

SOARES, H.L.; COSTA, R.A; MESQUITA, E.T. Depressão e as doenças cardiovasculares. **Rev. Dep. Psicol. UFF**, Niterói , v. 18, n. 2, p. 201-202, Dec.

2006 . Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-80232006000200016&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-80232006000200016&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 10 abr. 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 97, n. 2, suplemento 1, Agosto, 2011.

SONG, B. M. et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and depressive symptoms in an older Korean population: a cross-sectional study. **Journal of affective disorders**, 2016. 189, 357-364. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016503271530481X>. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.043>. Acesso em: 10 abr. 2021.

SOUSA, Smayk Barbosa et al. Perfil Comportamental E Qualidade De Vida Em Pacientes Com Doença De Chagas Na Amazônia Oriental Brasileira. **Int J Recent Sci Res**. 11(10), pp. 39933-39936. 2020.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.24327/ijrsr.2020.1110.5592>

SOUZA D DO S.; ARAUJO M.T.; GARCEZ P. D.A.S.; FURTADO J.C.; FIQUEIREDO M.T.; POVOA R.M. Aspectos anatomopatológicos da miocardite chagásica agudo por transmissão oral. **Arq Bras Cardiol**. 2016;107(1):77-80.

SOUZA, Dilma do S. M. de et al. Ausência de Descenso da Pressão Arterial Detectada pela Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial em Pacientes com Doença de Chagas Aguda Transmitida por Via Oral. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia** [online]. 2020, v. 114, n. 4 pp. 711-715. Disponível em: <https://doi.org/10.36660/abc.20190143>. Epub 29 Maio 2020. Acesso em: 17 jan. 2022.

STEER, Robert A. et al. Use of the Beck Depression Inventory for Primary Care to screen for major depression disorders. **General hospital psychiatry**, v. 21, n. 2, p. 106-111, 1999.

STOKIĆ, E.; KUPUSINAC, A.; TOMIĆ-NAGLIĆ, D.; ZAVIŠIĆ, B. K.; MITROVIĆ, M.; SMILJENIĆ, D.; ISENOVIĆ, E. (2015). **Obesity and vitamin D deficiency: trends to promote a more proatherogenic cardiometabolic risk profile**. *Angiology*, 66(3), 237-243.

TARDIVO, L.S.P.C.; FRÁGUAS, R., JR.; PAULO, M.S.L.L. & RIZZINI, M. (1999). **The study of Human Figure Drawings (HFD) by patients with secondary depression**. Trabalho apresentado no XVI Congresso Internacional de Rorschach, Amsterdam.

TARDIVO, Leila Cury. **Revista Portal de Divulgação**, n.1, Ago. 2010 - <http://www.portaldoenvelhecimento.org.br/revista/index.php>

TENG, CHEI TUNG; HUMES, EDUARDO DE CASTRO; DEMETRIO, FREDERICO NAVAS. Depressão e comorbidades clínicas Depression and . medical comorbidity **Rev. Psiq. Clín.** 32 (3); 149-159, 2005

TESTA, M A.; Assesment of quality-of-life outcomes. **N Engl J Med**, v. 334, p. 835-840, 1996.

THE WHOQOL GROUP. **The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL)**: Position paper from the World Health Organization. Soc. Sci. Med., v.41, n.10, p.1403-9, 1995.

TRENTINI, Clarissa Marcelli et al. **A percepção de qualidade de vida do idoso avaliada por si próprio e pelo cuidador**. Estudos de Psicologia (Natal) [online]. 2006, v. 11, n. 2, pp. 191-197. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1413-294X2006000200008>>. Epub 26 Mar 2007. ISSN 1678-4669. <https://doi.org/10.1590/S1413-294X2006000200008>. Acesso em: 25 nov. 2021.

UCHÔA, E.; FIRMO, J. O.; DIAS, E. C.; PEREIRA, M. S. N.; GONTIJO, E. D. (2002). A Signos, significados e ações associados à doença de Chagas. **Cadernos de Saúde Pública** 18, 71-79.

UMAR M.; SASTRY K.S.; CHOUCANE A. Role of Vitamin D Beyond the Skeletal Function: A Review of the Molecular and Clinical Studies. **Int J Mol Sci.** 2018;19(6). pii: E1618.

VALENTE V. C. **Estudo genotípico de Trypanosoma cruzi: epidemiologia e caracterização molecular de isolados do homem, triatomíneos e mamíferos silvestres do Pará, Amapá e Maranhão** [tese]. Pará: Universidade Federal do Pará; 2011.

VALENTE S A. S.; VERA C.; VALENTE, ANA Y. N. PINTO, **Epidemiologia E Transmissão Oral Da Doença De Chagas Na Amazônia Brasileira** -2006. Resumo de Texto apresentado no Projeto de Tese de Doutorado junto a FIOCRUZ/UFPa

VEIGA, A. A; FIORILLO, A. M. **A Proteína C-reativa na forma crônica da moléstia de Chagas**. Departamento de Clínica Médica- Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto- S. Paulo "O Hospital" vol. 53 (4): 112- 121; 1958.

VILAR-PEREIRA G, et al. Trypanosoma cruzi-induced depressive like behavior Brain is independent of meningoencephalitis but responsive to parasiticide and TNF-targeted therapeutic interventions. *Brain Behav Immun*. 26: 1136-1149, 2012

VILAR-PEREIRA G. et al./*Brain, Behavior, and Immunity*. 2012. 1136–11491137. Disponível em: <https://agencia.fiocruz.br/desvendada-relação-entre-doença-de-chagas-e-depressão>

VILLACORTA H.; MASETTO A.C.; MESQUITA, E.T. **Proteína C-reativa: Marcador Inflamatório com valor prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada**, Universidade Federal Fluminense- Faculdade de Ciências Médicas/ Departamento de Emergência do Hospital Pró- Cardíaco – Rio de Janeiro,RJ; 2007.

VISMARI L, et al. Depressão, antidepressivos e sistema imune: um novo olhar sobre um velho problema. *Rev Psiq Clín*. 2008;35(5):196-204

VIVAS, Ricardo José et al. Systematic review on the biology, ecology, genetic diversity and parasite transmission potential of Panstrongylus geniculatus (Latreille 1811) in Latin America. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 116, 2021.

WARE J. E.; KOSINKI M.; GANDEK B. **SF-36 Health Survey: Manual & Interpretation Guide**. Lincoln RI: QualityMetric; 2000.

WARE J. E.; SHERBOURNE C.D. **The MOS 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) I**. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-83.

WARE, J.; SNOW, K.; KOSINSKI, M.; GANDEK, B. (1993). **SF-36 health survey manual and interpretation**. Boston: New England Medical Center.

WELLS K.B.; STEWART A.; HAYS RD E COL. apud RAYS J, SCALCO M, TELLES RMST, WAJNGARTEN M. **Antidepressivos em cardiopatia**. 1989. In: Fráguas Jr R, Figueiró JAB. *Depressões em medicina interna e em outras condições médicas: depressões secundárias*. São Paulo: Atheneu; 2000.p.509-513.

WHO - World Health Organization Report of the control of Chagas disease. Report a Who Expert Committee. Geneva, **WHO Technical Report Series**, 905:85; 2002.

WHO - World Health Organization. Chagas disease (American trypanosomiasis) [Internet]. Geneva: **World Health Organization**; 2015 [citado 2015 Nov 13]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/>.

WHO - World Health Organization. First WHO Report on neglected tropical diseases: working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. In: **Organization WH.** (editor): Geneva; 2010. p. 172.

WHO - World Health Organization. 2010. **Net.** Disponível em 2/11/2015  
[http://fac.org.ar/1/comites/chagas/Chagas\\_WHO\\_Technical%20Report\\_16\\_06\\_10.pdf](http://fac.org.ar/1/comites/chagas/Chagas_WHO_Technical%20Report_16_06_10.pdf)

WHO - World Health Organization. UNICEF/UNDP/World Bank/ WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases., **Pan American Health Organization.** Reporte del grupo de trabajo científico sobre la enfermedad de Chagas : 17-20 de abril de 2005, actualizado en julio de 2007, Buenos Aires (Argentina); 2007.

WOOD-DAUPHINEE S. Assessing quality of life in clinical research: from where have we come and where are we going? **J Clin Epidemiol**; 52(4):355-63,1999.

YOUSUF, Omaid et al. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link?. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 62, n. 5, p. 397-408, 2013.

ZITTERMANN A.; SCHLEITHOFF S.S.; TENDERICH G.; BERTHOLD H.K.; KORFER R.; STEHLE P. **Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure?** J Am Coll Cardiol. 2003; 41:105-12.

**ANEXOS**

## Anexo 1 – Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36

### Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6



10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

### CÁLCULO DOS ESCORES DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA

Fase 1: Ponderação dos dados

Questão	Pontuação	
01	Se a resposta for	Pontuação
	1	5,0
	2	4,4
	3	3,4
	4	2,0
	5	1,0
02	Manter o mesmo valor	
03	Soma de todos os valores	
04	Soma de todos os valores	
05	Soma de todos os valores	
06	Se a resposta for	Pontuação
	1	5
	2	4
	3	3
	4	2
	5	1

07	Se a resposta for 1 2 3 4 5 6	Pontuação 6,0 5,4 4,2 3,1 2,0 1,0
08	<p>A resposta da questão 8 depende da nota da questão 7</p> <p>Se 7 = 1 e se o valor da questão é (6)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se o valor da questão é (5)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 2, o valor da questão é (4)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (3)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 4, o valor da questão é (2)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (1)</p> <p>Se a questão 7 não for respondida, o escore da questão 8 passa a ser o seguinte:</p> <p>Se a resposta for (1), a pontuação será (6)</p> <p>Se a resposta for (2), a pontuação será (4,75)</p> <p>Se a resposta for (3), a pontuação será (3,5)</p> <p>Se a resposta for (4), a pontuação será (2,25)</p> <p>Se a resposta for (5), a pontuação será (1,0)</p>	
09	<p>Nesta questão, a pontuação para os itens a, d, e, h, deverá seguir a seguinte orientação:</p> <p>Se a resposta for 1, o valor será (6)</p> <p>Se a resposta for 2, o valor será (5)</p> <p>Se a resposta for 3, o valor será (4)</p> <p>Se a resposta for 4, o valor será (3)</p> <p>Se a resposta for 5, o valor será (2)</p> <p>Se a resposta for 6, o valor será (1)</p> <p>Para os demais itens (b, c, f, g, i), o valor será mantido o mesmo</p>	
10	Considerar o mesmo valor.	
11	<p>Nesta questão os itens deverão ser somados, porém os itens b e d deverão seguir a seguinte pontuação:</p> <p>Se a resposta for 1, o valor será (5)</p> <p>Se a resposta for 2, o valor será (4)</p> <p>Se a resposta for 3, o valor será (3)</p> <p>Se a resposta for 4, o valor será (2)</p> <p>Se a resposta for 5, o valor será (1)</p>	

### Fase 2: Cálculo do Raw Scale

Nesta fase você irá transformar o valor das questões anteriores em notas de 8 domínios que variam de 0 (zero) a 100 (cem), onde 0 = pior e 100 = melhor para cada domínio. É chamado de raw scale porque o valor final não apresenta nenhuma unidade de medida.

Domínio:

- Capacidade funcional
- Limitação por aspectos físicos
- Dor
- Estado geral de saúde
- Vitalidade
- Aspectos sociais
- Aspectos emocionais

- Saúde mental

Para isso você deverá aplicar a seguinte fórmula para o cálculo de cada domínio:

Domínio:

$$\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{Limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$$

Na fórmula, os valores de limite inferior e variação (Score Range) são fixos e estão estipulados na tabela abaixo.

Domínio	Pontuação das questões correspondidas	Limite inferior	Variação
Capacidade funcional	03	10	20
Limitação por aspectos físicos	04	4	4
Dor	07 + 08	2	10
Estado geral de saúde	01 + 11	5	20
Vitalidade	09 (somente os itens a + e + g + i)	4	20
Aspectos sociais	06 + 10	2	8
Limitação por aspectos emocionais	05	3	3
Saúde mental	09 (somente os itens b + c + d + f + h)	5	25

Exemplos de cálculos:

- Capacidade funcional: (ver tabela)

$$\text{Domínio: } \frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$$

$$\text{Capacidade funcional: } \frac{21 - 10}{20} \times 100 = 55$$

O valor para o domínio capacidade funcional é 55, em uma escala que varia de 0 a 100, onde o zero é o pior estado e cem é o melhor.

- Dor (ver tabela)
  - Verificar a pontuação obtida nas questões 07 e 08; por exemplo: 5,4 e 4, portanto somando-se as duas, teremos: 9,4

- Aplicar fórmula:

$$\text{Domínio: } \frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$$

$$\text{Dor: } \frac{9,4 - 2}{10} \times 100 = 74$$

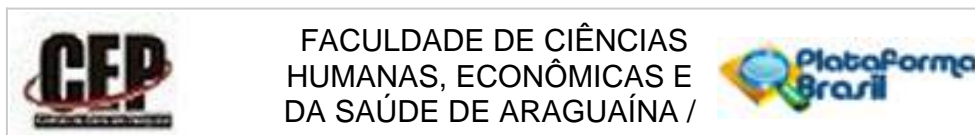
O valor obtido para o domínio dor é 74, numa escala que varia de 0 a 100, onde zero é o pior estado e cem é o melhor.

Assim, você deverá fazer o cálculo para os outros domínios, obtendo oito notas no final, que serão mantidas separadamente, não se podendo soma-las e fazer uma média.

Obs.: A questão número 02 não faz parte do cálculo de nenhum domínio, sendo utilizada somente para se avaliar o quanto o indivíduo está melhor ou pior comparado a um ano atrás.

Se algum item não for respondido, você poderá considerar a questão se esta tiver sido respondida em 50% dos seus itens.

## Anexo 2 – Parecer Consubstanciado do CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Papel da Vitamina D na Cardiopatia Chagásica em pacientes atendidos em Araguaína, norte do Tocantins

**Pesquisador:** Valeria Rita Corrêa

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 62341516.9.0000.0014

**Instituição Proponente:** Faculdades de Ciências Humanas Econômicas e da Saúde de Araguaína

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.997.438

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de pesquisa, nível de doutorado que pretende avaliar o papel da Vitamina D na Cardiopatia Chagásica em pacientes atendidos em Araguaína, norte do Tocantins. Projeto com relevância científica e com aplicação direta no Sistema Único de Saúde.

#### Objetivo da Pesquisa:

O objetivo da pesquisa é avaliar os pacientes portadores de Doença de Chagas, em tratamento em Araguaína, Tocantins, e o efeito da suplementação de vitamina D sobre a parte psico emocional, a evolução clínica/ cardiológica e laboratorial e de sua condição inflamatória geral, através da PCR sérica, e posteriormente comparar a resposta, após suplementação da vitamina D, em cinco grupos: pacientes que se encontrem nos estágios leve da cardiopatia Chagásica (CC), no estágio grave da CC, na forma indeterminada, com outras cardiopatias e pacientes sadios.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com as pesquisadoras os indivíduos que participarem deste estudo serão expostos a baixo risco, uma vez que a reposição de vitamina D, quando administrada na dose proposta pelos pesquisadores podem gerar melhoria nas variáveis fisiológicas e psicológicas e sociais.

Como riscos, pode ocorrer incômodo e constrangimento do sujeito da pesquisa em participar do

**Endereço:** Av. Filadélfia, nº 568, Setor Oeste.

**Bairro:** Araguaína

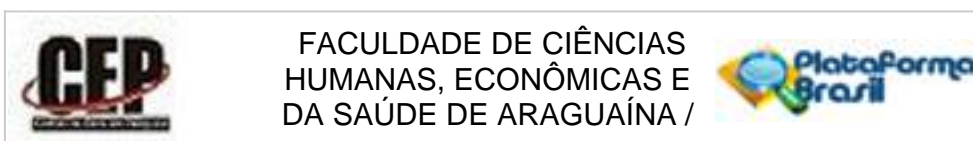
**UF:** TO

**Telefone:** (63)3411-8500

**Município:** ARAGUAINA

**CEP:** 77.816-540

**E-mail:** cep@itpac.br



Continuação do Parecer: 1.997.438

estudo. Entretanto os pesquisadores garantem resguardar a imagem e a identificação do paciente. Para evitar maiores incômodos, os pesquisadores pretendem examinar e colher informações do paciente nas consultas ambulatoriais de acompanhamento do mesmo. Caso haja necessidade de deslocamento do paciente em dias que não sejam referentes às suas consultas ou internações, a equipe de pesquisadores se compromete a custear transporte, alimentação e, se necessário, acomodação.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa relevante, viável e pertinente.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

TCLE em linguagem própria para o sujeito da pesquisa e garantindo os direitos do sujeito da pesquisa.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Recomendo a aprovação do protocolo de pesquisa.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_819283.pdf	27/01/2017 17:04:04		Aceito
Outros	termodecompromisso.pdf	27/01/2017 17:03:37	Valeria Rita Corrêa	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.docx	27/01/2017 17:02:23	Valeria Rita Corrêa	Aceito
Outros	formsus1.pdf	27/01/2017 17:01:42	Valeria Rita Corrêa	Aceito
Outros	cartorio.pdf	27/01/2017 16:59:59	Valeria Rita Corrêa	Aceito
Outros	Anuencia.pdf	27/01/2017 16:59:17	Valeria Rita Corrêa	Aceito
Outros	Cronograma.pdf	27/01/2017 16:58:07	Valeria Rita Corrêa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	27/01/2017 16:57:38	Valeria Rita Corrêa	Aceito
Folha de Rosto	folharostopff.pdf	16/01/2017	Valeria Rita Corrêa	Aceito

**Endereço:** Av. Filadélfia, nº 568, Setor Oeste.

**Bairro:** Araguaína

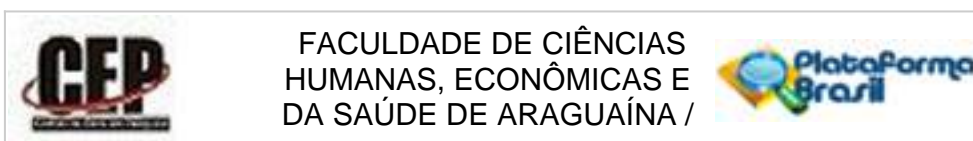
**CEP:** 77.816-540

**UF:** TO

**Município:** ARAGUAÍNA

**Telefone:** (63)3411-8500

**E-mail:** cep@itpac.br



Continuação do Parecer: 1.997.438

Folha de Rosto	folharostopff.pdf	14:45:28	Valeria Rita Corrêa	Aceito
----------------	-------------------	----------	---------------------	--------

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

ARAGUAINA, 05 de Abril de 2017

---

**Assinado por:**  
**Cristina Zanettini Ribeiro**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Av. Filadélfia, nº 568, Setor Oeste.  
**Bairro:** Araguaína **CEP:** 77.816-540  
**UF:** TO **Município:** ARAGUAINA  
**Telefone:** (63)3411-8500 **E-mail:** cep@itpac.br

## APÊNDICE



## Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE



### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### Comitê de Ética em Pesquisa.

Eu, Valeria Rita Corrêa, pesquisadora da FAHESA/ITPAC convido o Sr(a) \_\_\_\_\_, para participar da pesquisa intitulada “Papel da Vitamina D na cardiopatia chagásica em pacientes atendidos em Araguaína, norte do Tocantins”. Informo que o Sr(a), tem a garantia de acesso, em qualquer etapa do estudo, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas.

Ao participar deste estudo, o senhor(a) permitirá que o pesquisador faça coletas de dados do prontuário, exame clínico e laboratoriais, e você receberá suplemento de vitamina D.

O Sr.(a) foi escolhido porque tem a doença de Chagas ou porque não tem doença de Chagas, neste caso a informação do seu sangue e outros exames vai servir para sabermos se a reposição de vitamina D, altera os exames realizados. A sua participação nesta pesquisa é voluntária e a avaliação clínica, laboratorial e preenchimento de questionários não determinarão qualquer risco, mas poderão provocar constrangimento no preenchimento dos questionários, e na coleta de sangue (que será feita exatamente como você faz seus exames de rotina, em uma veia de seu braço,) podendo causar uma leve dor na hora e uma pequena mancha roxa que desaparecerá em 3 a 4 dias após a coleta, mas esperamos que nada disso aconteça.

Também é garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo, punição ou atitude preconceituosa. Garanto que as informações obtidas serão analisadas em conjunto com outras pessoas, não sendo divulgada a identificação de nenhum dos participantes.

Haverá benefícios diretos para o participante desse estudo, pela reposição de vitamina D. Além de contribuir para melhoria no atendimento ao paciente com Doença de Chagas. A não aceitação deste termo não irá, de forma alguma influenciar ou alterar o seu tratamento e nem o seu relacionamento com a equipe médica e de apoio.

A participação nesta pesquisa não traz complicações legais. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução nº. 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos usados oferece riscos à sua dignidade. O Sr(a). tem o direito de ser mantido informado sobre os resultados parciais da pesquisa e caso seja solicitado, darei todas as informações que solicitar. Não existirão despesas ou compensações pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Eu me comprometo a utilizar os dados coletados somente para pesquisa e os resultados serão veiculados por meio de artigos científicos em revistas especializadas. Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Somente o pesquisador terá conhecimento dos dados., e caso seja publicado e/ou levado a encontros científicos e congressos, nunca será possível a sua identificação



**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**  
**Comitê de Ética em Pesquisa.**

No caso de dúvidas relacionadas ao estudo, a Dra. Valéria Rita Correa pode ser procurada no Departamento de Clínica Médica do Hospital Regional de Araguaína. Se tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP-FAHESA/ITPAC), Av. Filadélfia n. 568 - Setor Oeste, em Araguaína – TO, fone: (63) 34118500 ramal 8588, e-mail cep@itpac.br.

O Senhor (a) pode ter acesso as cópias dos questionários e entrevistas, bem como ao trabalho concluído. Para informação diretamente com o pesquisador, o Senhor (a) poderá entrar em contato com o pesquisador pelo celular e ou e-mail – Dra. Valéria R. Correa, Rua 25 de dezembro 420 Centro- Araguaína, fone: (63) 9221-5395 – e-mail valeria.correa@itpac.br

**CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO**

Eu, \_\_\_\_\_, fui informado sobre procedimentos da pesquisa e porque é importante a minha colaboração. Por isso, eu concordo em participar da pesquisa, sabendo que não vou ganhar nada e que posso sair quando quiser. Receberei uma cópia deste documento.

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
 Colaborador

Impressão dactiloscópica, quando necessário.

\_\_\_\_\_  
 Assinatura do pesquisador  
 Dra. Valéria Rita Corrêa  
 Pesquisadora Responsável

**INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES**  
**Diretoria de Pesquisa, Desenvolvimento e Ensino**  
**Av. Prof. Lineu Prestes, 2242 – Cidade Universitária CEP: 05508-000**  
**Fone/Fax(0XX11) 3133-8908**  
**SÃO PAULO – São Paulo – Brasil**  
**<http://www.ipen.br>**

**O IPEN é uma Autarquia vinculada à Secretaria de Desenvolvimento, associada à Universidade de São Paulo e gerida técnica e administrativamente pela Comissão Nacional de Energia Nuclear, órgão do Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações.**