

ELAINE CRISTINA NAVARRO

**ADIPOCITOCINAS EM PORTADORES DA
FORMA INDETERMINADA DA DOENÇA DE
CHAGAS E DISLIPIDEMIA**

BOTUCATU

2013

ELAINE CRISTINA NAVARRO

**ADIPOCITOCINAS EM PORTADORES DA
FORMA INDETERMINADA DA DOENÇA DE
CHAGAS E DISLIPIDEMIA**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Doenças Tropicais - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista - Unesp - para a obtenção do título de Doutor em Doenças Tropicais

**Orientador: Prof. Dr. Paulo Câmara Marques
Pereira**

BOTUCATU

2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE - CRB 8/5651

Navarro, Elaine Cristina.

Adipocitocinas em portadores da forma indeterminada da doença de Chagas e dislipidemia / Elaine Cristina Navarro. - Botucatu, 2013

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Paulo Câmara Marques Pereira

Capes: 40101096

1. Chagas, Doença de - Epidemiologia. 2. Citocinas. 3. Síndrome metabólica. 4. Vigilância epidemiológica.

Palavras-chave: Adipocitocinas; Citocinas; Forma indeterminada da doença de Chagas; Óxido nítrico; Síndrome metabólica.

ELAINE CRISTINA NAVARRO

**ADIPOCITOCINAS EM PORTADORES DA FORMA INDETERMINADA DA
DOENÇA DE CHAGAS E DISLIPIDEMIA**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de doutor.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Câmara Marques Pereira

Comissão Avaliadora

**Prof. Dr. Paulo Câmara Marques Pereira
Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB/Unesp)**

**Prof. Dr. José Rodrigues Coura
Fundação Oswaldo Cruz**

**Prof. Dr. Dalmo Correia Filho
Universidade Federal do Triângulo Mineiro**

**Dra. Sueli Aparecida Calvi
Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB/Unesp)**

**Dr. Jean-Philippe Chippaux
Institut de Recherche pour le Développement**

À minha amada Mãe, Olivia

Agradeço pela dedicação, educação, valores e apoio incondicional.

Obrigada pela cumplicidade, por cada gesto de amor e carinho e por todas as vezes que em total silêncio seus olhos me diziam tudo o que eu precisava ouvir.

Obrigada por ter me proporcionado uma estrutura emocional sólida que permitiu meu progresso moral e intelectual. Todas as minhas boas qualidades eu devo a você mamãe querida e é por esses e outros inúmeros ótimos motivos que sempre estarei a amarei.

A você mamãe querida, meu amor, minha gratidão e eterna dedicação.

Agradecimentos

Aos meus pais, **Oliva e Marcos** por terem me proporcionado uma boa educação e pelo incentivo para realizar meus sonhos.

Ao meu amado marido, **Ricardo Bassetto Sanches**, companheiro de todas as horas. Obrigada pelo amor, amizade e cumplicidade que nos permitiu constituir uma família muito feliz.

Aos meus tios **Marcos Antônio, Paola, Lourdes e Angelim**, pelo carinho e incentivo.

Ao meu orientador, **Dr. Paulo Câmara Marque Pereira**, pela confiança depositada em mim, por sua dedicação e pelos ensinamentos. Tenho muito orgulho de ter sido orientada por um profissional extremamente comprometido com seus pacientes, com a ciência e a saúde pública. Muito obrigada por todos os conselhos e pela paciência em todas as etapas desse projeto. Foi um grande prazer poder trabalhar com um profissional que eu respeito e admiro.

A **Mariana Miziara de Abreu**, pela disposição em ajudar em todos os momentos desse estudo, pelo companheirismo e amizade. Obrigada Mizi por ter colaborado com minha tese e pela convivência maravilhosa que você proporciona a todos.

A **Francilene Capel Tavares**, pela colaboração na coleta de exames de pacientes, dosagem de citocinas e principalmente por sempre transmitir essa alegria de viver que contagia todos nós. Espero que possamos trabalhar juntas em outros projetos e irmos para vários outros congressos.

A **Andreia do Amaral**, que foi minha aluna durante a graduação e agora além de pós-graduanda é minha colaboradora no Laboratório de Doenças Tropicais. Muito obrigada.

A **Dra. Rita Maria Saccomano Henriques e Angela Aparecida Dorini** por permitirem o acesso no Laboratório de Sorologia e pela colaboração no levantamento de dados do primeiro capítulo.

A **Kelly Cristina Aragon de Moraes** pela amizade e comprometimento com os cuidados com minha mãe que permitiam minha paz de espírito. Muito obrigada.

As minhas irmãs **Raphaella Navarro e Marcella Navarro**, pela colaboração com os cuidados a minha mãe e pela amizade.

Aos meus irmãos: **Marcos Júnior, Marcos Vinícius, Jedson e Rodrigo**, pela convivência harmoniosa e pela amizade.

A **Fernanda De Nucci**, pela colaboração no início do projeto.

A **Camila Maria de Arruda** que participou do início do projeto e realizou a avaliação nutricional nos pacientes. Obrigada.

A **Sueli Aparecida Calvi**, pela atenção e a disposição em ajudar, pelas preciosas sugestões durante todo o estudo e pela cordialidade.

Aos professores **Dr. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza e Dra. Angela Maria Victoriano de Campos Soares** pelas valiosas sugestões durante o exame geral de qualificação.

A **Rodrigo Mattos dos Santos** pela cordialidade e colaboração.

A **José Eduardo Corrente** pela análise estatística e por toda a sua colaboração durante a elaboração dos três artigos.

Aos **professores da pós-graduação** que permitiram a construção de uma base teórica sólida. Muito obrigada.

Aos funcionários do Departamento de Doenças Tropicais, **Michele Kimi Listoni Nishi e Júlio César Botari** pelo carinho e atenção.

Aos pós-graduandos do Laboratório de Doenças Tropicais: **Mizi, Fran, Gatto, Laura, Karen, Adriele, Priscila, Leonardo, Tatiana e Vanessa**, pela convivência harmoniosa e divertida.

Aos **funcionários da pós-graduação**, pelo profissionalismo, respeito e cordialidade.

Ao **Grupo de Apoio a pesquisa**, pelo apoio nas análises estatísticas e traduções.

Aos médicos e residentes do ambulatório de Nutrição em Doenças Tropicais e ambulatório de Moléstias infecciosas, **Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza, Érica Pelisson** pela colaboração na seleção dos pacientes.

Aos **pacientes** que participaram desse estudo, obrigada pela colaboração.

A **Faculdade Eduvale de Avaré** que permitiu meu afastamento de parte do horário do Núcleo Docente Estruturante na fase final de elaboração do presente estudo. Muito obrigada

*Nasceste no lar que precisavas,
Vestiste o corpo físico que merecias,
Moras onde melhor Deus te proporcionou,
De acordo com teu adiantamento.
Possuis os recursos financeiros coerentes
Com as tuas necessidades, nem mais,
nem menos, mas o justo para as tuas lutas terrenas.
Teu ambiente de trabalho é o que elegeste
espontaneamente para a tua realização.
Teus parentes, amigos são as almas que atraíste,
com tua própria afinidade.
Portanto, teu destino está constantemente sob teu controle.
Tu escolhes, recolhes, eleges, atraís,
buscas, expulsas, modificas tudo aquilo
que te rodeia a existência.
Teus pensamentos e vontade são a chave de teus atos e
atitudes....
São as fontes de atração e repulsão na tua jornada vivência
Não reclames nem te faças de vítima.
Antes de tudo, analisa e observa.
A mudança está em tuas mãos.
Reprograma tua meta,
Busca o bem e viverás melhor.
Embora ninguém possa voltar atrás e
fazer um novo começo,
Qualquer Um pode Começar agora e fazer um Novo Fim.*

(Chico Xavier)

SUMARIO

| | |
|--|-----------|
| Introdução | 08 |
| Capítulo 1 - Soroprevalência da infecção chagásica em indivíduos jovens em um Hemocentro no Estado de São Paulo, Brasil | 11 |
| Capítulo 2 - Forma indeterminada da doença de Chagas e síndrome metabólica: uma combinação perigosa | 28 |
| Capítulo 3 - Adipocitocinas em portadores da forma indeterminada da doença de Chagas e dislipidemia | 47 |
| Considerações finais | 85 |

INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DC) também conhecida por tripanossomíase americana foi descoberta há mais de 100 anos (1909) por Carlos Ribeiro Justiniano Chagas e continua atingindo milhões de pessoas no mundo, particularmente nas Américas. O agente etiológico dessa patologia é o protozoário hemoflagelado *Trypanosoma cruzi* e esta é considerada por muitos autores a mais negligenciada dentre as doenças negligenciadas e isso ocorre por muitas razões, mas duas delas se destacam: (1) a maioria dos portadores apresenta a forma indeterminada (sem sintomas) passando a maior parte de suas vidas sem conhecimento de sua condição e sem acompanhamento médico e (2) esses indivíduos são socialmente e economicamente desfavorecidos e, sendo assim, não há interesse comercial em pesquisas e produção de novas drogas.

Segundo a World Health Organization (W/HO) essa doença afeta cerca de 8 milhões de pessoas no mundo sendo que na América Latina estão a maioria das vítimas. No Brasil, estima-se 3 milhões de portadores crônicos da doença, mas esse número pode ser muito maior já que a maioria dos indivíduos apresenta a forma indeterminada (sem sintomas) e tornam-se cientes de seu estado quando evoluem para uma forma sintomática (cardíaca ou digestiva) ou quando se apresentam voluntariamente para doação de sangue (WHO, 2013).

Devido ao grande número de portadores da doença campanhas foram realizados pelas autoridades de saúde de diversos países da América do Sul com o intuito de controlar os principais meios de transmissão. No início da década de 90 foi lançada a “Iniciativa do Cone Sul” cujas metas eram erradicar o principal triatomíneo transmissor da doença (*Triatoma infestans*) e transmissão transfusional (DIAS, 2009).

O impacto dessa iniciativa foi crucial para o controle da transmissão vetorial da doença e, em 1997 o Uruguai recebeu a certificação de área livre de transmissão vetorial, seguido pelo Chile (1999) e Brasil (2006). O controle da transmissão transfusional foi conseguido devido a obrigatoriedade da *screening* sorológico em bancos de sangue. Brasil, Chile e Uruguai o *screening* é realizado em 100% dos bancos de sangue, na Argentina (100% dos bancos públicos e 80% dos privados), mas Paraguai, Bolívia e Peru ainda lutam contra a doença, pois não conseguiram atingir as metas do programa (MONCAYO & SILVEIRA, 2009; SILVEIRA & JUNIOR, 2011).

No Brasil a soroprevalência da doença de Chagas reduziu drasticamente. Na década de 70 cerca de 7% de todas as doações estavam contaminadas com o parasita e, após eficazes medidas no controle vetorial a frequência atual é, em média, 0,2% (Moraes-Souza & Ferreira-Silva, 2011).

A transmissão congênita, outra importante forma de aquisição do parasita, tem recebido grande atenção de países europeus, principalmente da Espanha onde há elevado número de imigrantes latinas. Em algumas localidades tornou-se obrigatório o *screening* sorológico dessas mulheres durante a gestação e os resultados de alguns estudos publicados mostram que essa forma de transmissão tem mais importância do que se imaginava (FLORES-CHAVES et al, 2011; NAVARRO et al, 2012; SESTI-COSTA, SILVA, GUITIERREZ, 2012) .

No Brasil o *screening* sorológico em gestantes não faz parte do pré-natal nem mesmo nas áreas historicamente endêmicas onde, provavelmente haja mulheres portadoras da forma indeterminada que, possivelmente, desconheçam sua condição. O diagnóstico preventivo da transmissão congênita tem grande impacto em saúde pública, pois as medicações disponíveis hoje tem grande eficácia na forma aguda da doença, impedindo que o ciclo do parasita continue.

Outro passo importante relacionado a essa patologia é o desenvolvimento de novas drogas. Atualmente são comercializadas duas drogas que atuam efetivamente na fase aguda (Benznidazol e Nifurtimox), mas o mesmo efeito não é proporcionado na fase crônica. Além disso, os efeitos colaterais dessas drogas são intensos e responsáveis pelo abandono do tratamento de muitos pacientes (CHIPPAUX et al, 2013).

Apesar dos conhecimentos de diversos aspectos relacionados a doença há poucos estudos destinados a portadores da forma indeterminada, principalmente relacionados aos aspectos metabólicos e imunológicos. Nesse sentido, estudos relacionados ao impacto no estilo de vida que favorece agravos à saúde desses indivíduos assim como a pesquisa de marcadores imunológicos de evolução que embasem novos estudos relacionados a prevenção da evolução da doença tem grande importância na área de saúde.

Cabe salientar que a doença de Chagas ainda configura uma importante questão de saúde pública no Brasil e, na região de Botucatu onde o presente estudo foi desenvolvido, há grande concentração de portadores do parasita, muitos deles,

apesar de não ter ciência de sua condição, poderão mais tarde, na fase crônica sintomática sofrer os impactos econômicos e sociais.

Nesse sentido, o presente estudo teve por objetivo avaliar três importantes vertentes relacionadas os portadores da forma indeterminada da doença de Chagas e para melhor apresentá-los foi dividido em três capítulos. No capítulo 1 foram avaliadas reações sorológicas não-negativas (reagentes e inconclusivas) com o intuito de verificar a idade, origem e procedências desses indivíduos. No capítulo 2 foram abordadas alterações metabólicas relacionadas ao estilo de vida e suas possíveis consequências na evolução da doença e, no capítulo 3 foi correlacionado o perfil imunológico e lipídico e discutido o possível impacto aos portadores da forma indeterminada da doença.

O artigo originado do capítulo 1 foi publicado na Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo em julho de 2013 e, no mesmo período, o capítulo 2 foi publicado no *American Journal of Medicine and Medical Sciences*. O capítulo 3 está sendo preparado para posteriormente ser encaminhando a revista *Plos Neglected Tropical Diseases*.

CAPÍTULO 1

**Seroprevalência da infecção chagásica em
indivíduos jovens em um Hemocentro no
Estado de São Paulo, Brasil**

Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo
Volume 54, páginas 245 a 250, 2013.

Soroprevalência da infecção chagásica em indivíduos jovens em um Hemocentro no Estado de São Paulo, Brasil

Elaine Cristina Navarro¹, Renata Leme Goto¹, Isabella Silva Ricoboni¹, José Eduardo Corrente²; Rita Maria Saccomano Henriques³, Silvio Luiz Neves³, José Mauro Zanini³, Ângela Aparecida Dorini³, Paulo Câmara Marques Pereira¹

- 1- Department of Tropical Diseases – Botucatu School of Medicine (FMB/Unesp).**
- 2- Department of Biostatistics – Biosciences Institute (IBB/Unesp).**
- 3- Serology Laboratory – Botucatu School of Medicine (FMB/Unesp) – Blood Center Division.**
- 4- Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem, Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB/Unesp) – Rubião Júnior, s/nº - Botucatu-SP, Brasil.**

navarro@fc.unesp.br

Financial support: FAPESP no. 2010/51949-2

RESUMO

Este estudo teve como objetivo estimar o número de casos de reações sorológicas não-negativas para doença de Chagas em doadores de sangue do Hemocentro de Botucatu, São Paulo - Brasil de 2003 a 2010 e, relaciona-las com as suas cidades de origem. Quinhentos e setenta e quatro reações sorológicas não-negativas para doença de Chagas foram avaliados. Destes, 371 eram reagentes (64,8%), e 203 inconclusivas (35,4%). Houve, em média, 72 casos/ano, e uma prevalência do sexo masculino foi observada (64,8%). Quarenta e três indivíduos (7,49%) tinham entre 18 e 30 anos, 92 (16,02%) de 31 a 40; 147 (25,61%) 41 a 50, e 292 (50,87%) tinham mais de 50 anos. Observou-se que 29,3% das mulheres com sorologia reagente estavam em idade fértil (18 e 45 anos). A maioria dos doadores eram naturais de cidades das regiões sudoeste e central da cidade de São Paulo, mas os indivíduos de outros estados contribuíram com 20%. A procedência da maioria dos doadores era a cidade de Botucatu/SP, seguido pela cidade de Taquarituba/SP. Portanto, o perfil de doadores de sangue neste hemocentro favorece a ocorrência de um número maior de reações sorológicas não-negativas. Embora tenha havido uma redução significativa no número de casos novos/ano para esta doença, ainda é um problema de saúde pública, e os resultados sugerem a necessidade de novas avaliações epidemiológicas na região estudada.

Palavras-chave: doença de Chagas, doação de sangue, epidemiologia.

ABSTRACT

This study aimed at estimating the number of cases of non-negative serological reactions to Chagas disease in blood donors at the Blood Center of Botucatu, São Paulo – Brazil from 2003 to 2010 and at relating them to their cities of origin. Five hundred and seventy-four non-negative results for Chagas disease were evaluated. Of these, 371 (64.8%) were reagent, and 203 (35.4%) were inconclusive. There were, on average, 72 cases/year, and a prevalence of males was observed (64.8%). Forty-three (7.49%) individuals were 18 to 30 years old; 92 (16.02%) were 31 to 40; 147 (25.61) 41 to 50, and 292 (50.87%) were older than 50 years. It was observed that 29.3% of females with reagent serology were at their fertile age (18 and 45 years). The majority of donors were originally from cities in the southwestern and central regions of São Paulo, but individuals from other states contributed with 20%.

The provenance of most donors was the city of Botucatu/SP, followed by the city of Taquarituba/SP. Therefore, the profile of donors at this blood center favors the occurrence of a larger number of non-negative serological reactions. Although there has been a significant reduction in the number of new cases/year for this disease, it is still a public-health problem, and results suggest the need for new epidemiological assessments in the studied region.

Key words: Chagas disease, blood donation, epidemiology.

INTRODUÇÃO

A doença de Chagas, também conhecida como Tripanosomíase americana foi primeiramente descrita em 1909 pelo médico brasileiro Carlos Justiniano Chagas. A doença é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* e estima-se a incidência de 40 mil novos casos/ano (SOARES, 2009).

Segundo a OMS (2013) ainda existem 10 milhões de pessoas infectadas ao redor do mundo, principalmente na América Latina, com mais de 25 milhões de pessoas em área de risco de transmissão e mais de 10 000 mortos em 2008 (WHO, 2010). No Brasil há pelo menos 3 milhões de infectados e, como a maior parte dos chagásicos crônicos apresentam a forma indeterminada da doença (sem sintomas) há possibilidade desse número ser ainda maior (PETHERICK, 2010).

O controle da transmissão vetorial (forma mais comum de transmissão) foi iniciado em 1950 em algumas áreas do país e tornou-se um programa nacional em 1983 (PETHERICK, 2010). Em 2006 a Organização Panamericana de Saúde (OPAS) concedeu ao Brasil a certificação de área livre de transmissão vetorial de Doença de Chagas, mas essa representa a interrupção momentânea da doença especificamente pelo triatomíneo da espécie *T. infestans* e não a erradicação (FITARELLI & HORN, 2009). Após a interrupção completa ou parcial da transmissão vetorial, a transfusão de sangue passou a ser o principal mecanismo para aquisição da doença de Chagas nas décadas de 80 e 90. A partir da Constituição de 1988 foram criados novos mecanismos para evitar a transmissão de diversas doenças através de transfusões sanguíneas dentre elas o HIV e a Doença de Chagas. Foi proibida a remuneração de doadores e instituída a obrigatoriedade de seleção sorológica dos candidatos à doação de sangue (DIAS, 2006).

Em 1960 foi estimado que no Estado de São Paulo 6.000 indivíduos haviam recebidos transfusões sanguíneas infectadas pelo protozoário e no Rio de Janeiro esse número era de 10.000. No mesmo ano a OMS estimava 7 milhões de novos casos por ano em toda a América Latina devido a transfusões contaminadas (COURA & VINÃS, 2010).

No Brasil, graças ao combate sistemático ao vetor e a obrigatoriedade da realização de testes sorológicos nos serviços de hemoterapia, a ocorrência de reações não negativas que era de 7,0% na década de 70 passou a 0,6% na década de 90 (MORAES-SOUZA, 2006; DIAS, 2009).

Segundo Rassi (2010) o risco de aquisição da doença de Chagas depois de uma única unidade de sangue proveniente de um doador infectado é menor que 10-20% e depende de vários fatores incluindo a concentração do parasita no sangue do doador e o componente sanguíneo a ser transfundido, sendo que o risco parece ser maior para transfusão de plaquetas do que por outros componentes.

O Hemocentro de Botucatu é responsável pela captação de doadores de sangue de uma grande região que compreende a Diretoria Regional de Saúde VI (DRS VI). Muitos indivíduos portadores da doença de Chagas na forma indeterminada se apresentam como candidatos a doadores de sangue sem saber de sua condição. Quando os resultados sorológicos são positivos ou inconclusivos estes indivíduos são encaminhados ao Ambulatório de Moléstias Infecciosas que tem por finalidade a confirmação da sorologia e, se necessário, o acompanhamento do paciente.

Em vista das considerações acima, o objetivo desse estudo foi realizar um levantamento dos números de casos de reações sorológicas não negativas para doença de Chagas em doadores de sangue do Hemocentro de Botucatu no período de 2003 – 2010 e relacionar esses doadores com suas cidades de origem.

MATERIAL E MÉTODOS

Esse estudo foi autorizado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Botucatu (Protocolo: CEP3814-2011).

Trata-se de um trabalho retrospectivo no qual foram analisados 574 resultados de reações sorológicas para doença de Chagas no banco de sangue do Hemocentro de Botucatu – São Paulo, Brasil, entre janeiro de 2003 e dezembro de 2010.

As variáveis analisadas foram obtidas a partir do levantamento nos arquivos do Laboratório de Sorologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp) – Divisão Hemocentro.

Para a variável idade os doadores foram divididos em 4 grupos: (1) menor ou igual a 30 anos; (2) entre 31 e 40 anos; (3) entre 41 e 50 anos e (4) superior a 50 anos.

A classificação do tipo de doador seguiu o critério utilizado no Hemocentro de Botucatu: (1) doadores de retorno - aqueles que doaram sangue em períodos regulares no ultimo anos; (2) doadores esporádicos – aqueles que já doaram sangue no Hemocentro de Botucatu, mas que não retornam em períodos regulares e (3) doadores novos – aqueles que fizeram sua primeira doação de sangue no Hemocentro de Botucatu.

As reações sorológicas não negativas para doença de Chagas foram separadas em dois grupos: (1) reagentes e (2) inconclusivas. A zona cinza foi estabelecida através da adição ou subtração de 20% do *cut off*.

Foi considerada cidade de origem o local de nascimento do indivíduo e procedência a cidade onde o mesmo morava no período da doação de sangue.

O Hemocentro de Botucatu utiliza a técnica de ELISA para o diagnóstico de doença de Chagas em doadores de sangue, porém, quando o caso é inconclusivo é repetido o teste de ELISA (*enzyme linked immunoassay*) - BIOELISA Cruzei (Biolab[®]) e Chagas Teste Elisa III (**Bioschile/ Abbott**[®] - (Bioschile Ingenieria Genética S.A., Santiago, Chile) e/ou testes como a hemaglutinação indireta (HAI) - – Hemacruzi (Biolab[®]- Diagnostica, RJ, Brazil) e Imuno-HAI (Wama Diagnostica[®]); e a imunofluorescência indireta (RIFI) – IgG anti-humano ligado com fluorescein isocyanate (Biolab[®]) e Imuno-COM (Wama Diagnostica[®]).

Todas as bolsas com sorologia não-negativa (reagentes ou inconclusivas) foram descartadas conforme a legislação vigente.

Os resultados sorológicos dos indivíduos com sorologia inconclusiva foram reavaliados um ano e meio após o levantamento com o intuito de verificar se os candidatos a doação de sangue refizeram o exame sorológico para confirmar a sorologia.

Para análise estatística, inicialmente foi feita uma análise descritiva em frequências e percentuais para as variáveis qualitativas, médias e desvio padrão

para as variáveis quantitativas. As associações entre variáveis qualitativas foram feitas utilizando teste qui-quadrado, bem como a diferença entre proporções.

Para avaliar a redução no número de casos em 7 anos, foi ajustado um modelo linear generalizado com distribuição binomial e ligação logística, através do procedimento GENMOD do programa SAS for Windows, v.9.2, seguido de teste de comparação múltipla.

O nível de significância considerado foi de 5% ou o p-valor correspondente. Todas as análises foram feitas no programa SAS for Windows, v.9.2.

RESULTADOS.

No período considerado foram coletadas 108.747 bolsas de sangue, sendo 37% de doadores novos, 23% esporádicos e 40% de retorno.

A triagem sorológica de 91,1% dos doadores foi realizada apenas com o teste ELISA, 0,52% ELISA e Hemaglutinação (HA), 8,03% ELISA e Imunofluorescência indireta (IF) e 0,35% ELISA, HA e IF.

Foram analisadas 574 reações sorológicas não negativas para doença de Chagas sendo 371 reagentes (64,6%) e 203 inconclusivas (35,4%).

Em relação a ocorrência pode-se observar, em média, cerca de 72 diagnósticos não negativos para Chagas por ano, sendo, em média, 47 deles reagentes. Através do ajuste do modelo binomial, considerando a proporção de casos por ano seguido das comparações múltiplas entre os anos, constatou-se redução significativa ($p < 0,05$) na proporção de casos novos a partir do ano de 2005 (tabela 1).

A avaliação dos doadores não negativos segundo o gênero revelou que 202 eram do sexo feminino (35,2%) e 372 do masculino (64,8%), taxa semelhante a proporção geral dos doadores de sangue do Hemocentro de Botucatu. Houve associação positiva entre sorologia reagente para doença de Chagas e o sexo masculino ($p < 0,0001$), mas não houve associação positiva entre sorologia inconclusiva e gênero ($p = 0,074$).

A classificação de doadores em 4 faixas etárias evidenciou correlação positiva entre o aumento da idade e a porcentagem de reações sorológicas não negativas nos dois grupos (reagentes e inconclusivos) como pode ser observado na tabela 2.

Tabela 1 – Associação entre bolsas rejeitadas por sorologia não-negativa entre o período de 2003 a 2010

| Ano | Total doações* | Bolsas rejeitadas** | Reagente*** | Inconclusivas **** |
|-------|-------------------|------------------------|-------------|-----------------------|
| | | nº (%) | nº (%) | nº (%) |
| 2003 | 12294 | 119 (0.97) | 79 (0.64) | 40 (0.32) |
| 2004 | 12048 | 98 (0.81) | 67 (0.56) | 31 (0.26) |
| 2005 | 13137 | 89 (0.68) | 69 (0.52) | 20 (0.15) |
| 2006 | 12791 | 77 (0.60) | 36 (0.28) | 41 (0.32) |
| 2007 | 13387 | 61 (0.45) | 30 (0.22) | 31 (0.23) |
| 2008 | 14540 | 42 (0.29) | 27 (0.18) | 15 (0.10) |
| 2009 | 14927 | 39 (0.26) | 30 (0.20) | 09 (0.06) |
| 2010 | 15623 | 49 (0.31) | 33 (0.21) | 16 (0.10) |
| Total | 108747 | 574 (0.53) | 371 (0.34) | 203 (0.19) |

* Número de unidades de bolsas de sangue coletadas entre 1 de janeiro e 31 de dezembro de cada ano

** Bolsas rejeitadas por sorologia não-negativas (reagents ou inconclusivas)

*** Número de bolsas rejeitadas devido a sorologia reagente para doença de Chagas em indivíduos de ambos os sexos

**** Número de bolsas rejeitadas devido a sorologia inconclusiva para doença de Chagas de ambos os sexos

Foram identificadas 92 mulheres com sorologia positiva durante o período, representando 0,26% de todas as doadoras do sexo feminino (tabela 3). Entre as mulheres que tinham sorologia positiva para Doença de Chagas, 29,3% estavam em idade fértil (18 a 45 anos).

Tabela 2 – Descrição das reações sorológicas não-negativas (reagentes e inconclusivas para Doença de Chagas encontradas em relação a faixa etária

| | Faixa etária | | | | p-value* |
|--------------|----------------|----------------|----------------|--------------|----------|
| | 18 to 30 years | 31 to 40 years | 41 to 50 years | >50 years | |
| Inconclusiva | 23 (4.00%) | 39 (6.79%) | 49 (8.54%) | 92 (16.03%) | 0.0159 |
| Reagente | 20 (3.49%) | 53 (9.23%) | 98 (17.07%) | 200 (34.84%) | |
| Total | 43 (7.49%) | 92 (16.02%) | 147(25.61%) | 292 (50.87%) | |

*-significante associação entre faixa etária e sorologia reagente

Tabela 3 – Associação entre número de mulheres doações de mulheres soropositivas para doença de Chagas em mulheres em idade fértil (18 a 45 anos)

| Ano | Total doações | Doadoras mulheres | Mulheres reagente nº (%) | Mulheres em idade fértil* nº (%) |
|--------------|---------------|-------------------|-----------------------------|-------------------------------------|
| 2003 | 12294 | 3385 | 16 (0.47) | 8 (0.24) |
| 2004 | 12048 | 3674 | 15 (0.41) | 6 (0.16) |
| 2005 | 13137 | 4133 | 17 (0.41) | 1 (0.02) |
| 2006 | 12791 | 4104 | 12 (0.30) | 1 (0.02) |
| 2007 | 13387 | 4376 | 11 (0.25) | 3 (0.07) |
| 2008 | 14540 | 4704 | 3 (0.06) | 0 (0.00) |
| 2009 | 14927 | 5157 | 11 (0.21) | 7 (0.13) |
| 2010 | 15623 | 5532 | 7 (0.13) | 1 (0.02) |
| Total | 108747 | 35065 | 92 (0.26) | 27 (0.08) |

* Mulheres com sorologia reagente em idade fértil; (18 a 45 anos)

Os doadores que procuram o Hemocentro de Botucatu residem predominantemente na área urbana (89%). A origem dos doadores é heterogênea, sendo que 43% nasceram em cidades do interior de São Paulo como Taquarituba, Avaré, Botucatu, Itaí, Itaporanga, Taguaí, Paranapanema e Fartura, 37% em outras cidades do Estado de São Paulo e 20% de outros Estados como Paraná, Minas Gerais, Bahia, Pernambuco, Goiás, Sergipe, Paraíba, Rio Grande do Norte, Mato Grosso, Pará e Alagoas (Tabela 4). Todos os doadores são procedentes de cidades do Estado de São Paulo sendo a maioria da região sudoeste e central (Tabela 5)

A revisão dos resultados sorológicos inconclusivos para doença de Chagas após 18 meses revelou resultado não reagente para 27 indivíduos, sendo 02 até 30 anos; 03 de 31 a 40 anos, 7 de 41 a 50 anos e 15 com mais de 50 anos. A sorologia foi confirmada como reagente em 14 indivíduos, sendo 2 na faixa etária entre 41 e 50 anos e 12 com mais de 50 anos.

Tabela 4 – Local de origem dos doadores de sangue com sorologia não-negativas para doença de Chagas

| Origem | Número | Porcentagem |
|---------------------------------------|------------|-------------|
| Taquarituba | 58 | 10.1 |
| Avaré | 35 | 6.1 |
| Botucatu | 34 | 5,9 |
| Itaí | 31 | 5.4 |
| Itaporanga | 25 | 4.3 |
| Taguai | 22 | 3.8 |
| Paranapanema | 19 | 3.3 |
| Fartura | 18 | 3.1 |
| Outras cidades do Estado de São Paulo | 209 | 36,4 |
| Cidades de outros Estados | 115 | 20,0 |
| Origem desconhecida | 8 | 1,4 |
| Total | 574 | 100 |

Tabela 5 – Procedência dos doadores de sangue com sorologia não-negativa para doença de Chagas

| Procedência | Número | Porcentagem |
|---------------------------------------|------------|-------------|
| Botucatu | 93 | 16.2 |
| Taquarituba | 56 | 9.7 |
| Itaporanga | 35 | 6.1 |
| Paranapanema | 35 | 6.1 |
| Itaí | 32 | 5.6 |
| Avaré | 31 | 5.4 |
| Itatinga | 20 | 3.5 |
| Fartura | 19 | 3.3 |
| Outras cidades do Estado de São Paulo | 253 | 44.1 |
| Total | 574 | 100 |

-DISCUSSÃO

O Hemocentro de Botucatu atende uma região com 1.646.604 habitantes que compreende a Diretoria Regional de Saúde VI (DRS VI), Bauru. Muitas cidades dessa região foram consideradas áreas endêmicas de doença de Chagas até o final dos anos 80.

A doença de Chagas vem diminuindo drasticamente no Brasil devido a diversas e eficazes medidas governamentais de combate ao vetor e ao maior rigor nas transfusões sanguíneas nas quais o sangue doado é analisado por métodos imunológicos cada vez mais sensíveis e específicos.

Desde 2004, seguindo a recomendação da RDC 153, Anvisa, o Hemocentro passou a utilizar apenas um teste de ELISA de alta sensibilidade para a triagem sorológica dos doadores de sangue. Os testes de Hemaglutinação e Imunofluorescência indireta passaram a ser utilizados apenas para confirmação de diagnósticos inconclusivos. Todos os bancos de sangue usam os mesmos testes e mesmo critério de classificação (valores acima de 20% do *cut off* são reagentes e valores 20% a mais os a menos do *cut off* inconclusivos).

A porcentagem de reações inconclusivas (35,4%) no Hemocentro de Botucatu foi inferior as encontradas no Hemocentro Regional de Uberaba (53% das reações não negativas) e no Hemocentro de Pernambuco (60,30%) (MORAES-SOUZA et al, 2006; MELO et al, 2009). A coinfeção com outras doenças pode acarretar reações cruzadas assim como a baixa sensibilidade dos testes sorológicos empregados.

A porcentagem de bolsas com sorologia não negativas para Chagas foi de 0,5%, valor este igual ao encontrado por Lunardelli et al (2007) no Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul e maior que a média nacional (0,2%) (MORAIS-SOUZA & FERREIRA-SILVA, 2011) e também ao encontrado por Silva & Silva (2010) no Hemominas, Regional de Patos de Minas (MG) na qual a prevalência foi estimada em 1,2%. Estudo realizado por Melo et al (2009) no Hemocentro de Pernambuco (HEMOPE) no período de 2002 a 2007 acerca de reações sorológicas não negativas para doença de Chagas, constatou que a prevalência de 0,17% do total de doações com a média anual de bolsas descartadas de 127,5 valor esse superior ao encontrado no Hemocentro de Botucatu (72 unidades/ano). Cabe salientar que há, em média, 46 casos novos confirmados por ano (sorologia reagente) e outros 25 casos suspeitos (reações inconclusivas), os

quais sugere-se que os indivíduos sejam novamente convocados para confirmação sorológica. Portanto, o grande número de diagnósticos novos confirmados para doença de Chagas por ano é fato extremamente preocupante que merece uma atenção na área de saúde pública. Ferreira-Filho et al. (2011) em estudo com doadores de sangue no Hemocentro de Araraquara, São Paulo, encontraram 0,04% de reações não negativas, mas a alta taxa de exames com resultado inconclusivo sugere pouca especificidade dos testes utilizados pelo serviço ao contrário do encontrado no Hemocentro de Botucatu.

O perfil dos doadores do presente estudo foi composto, predominantemente, por homens com mais de 50 anos. Esse perfil foi diferente do encontrado por Sobreira et al (2001) no Hemocentro de Iguatu (CE) no qual a maioria dos doadores encontra-se na faixa etária de 18 a 30 anos. A prevalência de doadores com mais de 50 anos em uma região historicamente endêmica para doença de Chagas é um motivo de alerta para o hemocentro, pois a maioria dos indivíduos contaminados encontra-se nessa faixa etária visto que a efetividade das campanhas de controle ao vetor tornaram-se realmente significativas na década de 70.

A associação positiva encontrada entre sorologia reagente e o sexo masculino pode estar relacionada ao grande número de indivíduos que trabalham na área rural e estão mais expostos ao contato com triatomíneos.

Segundo o teste de proporções, houve um número elevado de indivíduos com idade igual ou inferior a 30 anos (7,49%), porém, mais de 70% dos indivíduos tem mais de 40 anos dado esse que comprova que as campanhas governamentais para o controle da doença no país foram bem sucedidas.

O alto percentual de mulheres soropositivos em relação ao total apesar de pequeno (0,08%) foi significativo sob ponto de vista de saúde pública. Considerando que em 108,747 doações (ambos os sexos) foram encontradas 371 reagentes pode-se estimar que em 1.640.606 habitantes dessa região há, em média 5597 mulheres com sorologia positiva e, se a estimativa for para mulheres em idade fértil poderia haver 407 mulheres soropositivas na região e como a maioria não doa sangue e não faz exames sorológicos e não tem sintomas (forma indeterminada) desconhecem sua condição.

O alto percentual de indivíduos de até 30 anos (7,49%) e porcentagem de mulheres em idade fértil (29,3%) foram os dados mais preocupantes encontrados na população de estudo, pois esses indivíduos geralmente apresentam a forma

indeterminada da doença de Chagas (sem sintomas) e seu diagnóstico é quase acidental como quando, por exemplo, apresentam-se voluntariamente para doar sangue. Apesar das cidades da DRS VI estarem inseridas em uma área endêmica a triagem sorológica para doença de Chagas não é obrigatória nos exames pré-natais e há possibilidade de transmissão vertical da doença. Essa forma de transmissão poderia explicar o percentual de indivíduos com até 30 anos com sorologia reagente para a doença (3,49%). Outra explicação possível é a invasão de espécies secundárias de triatomíneos como o *P. megistus* e *T. sordida* a áreas anteriormente ocupadas pelo *T. infestans* que foi praticamente eliminado nas campanhas de controle da doença

Em estudo epidemiológico conduzido por Carvalho et al. (2011) entre 1976 e 1980 em 31468 indivíduos em municípios da microrregião de Campos de Itapetininga e da microrregião da Encosta Ocidental da Mantiqueira constatou que a maioria dos portadores da doença de Chagas tinha mais de 40 anos, porém, ainda havia 4,5% dos indivíduos com menos de 20 anos e uma porcentagem considerável de soropositividade em mulheres na idade fértil entre 15 e 49 anos. Destaca-se que esses municípios se localizam dentro da região do presente estudo.

Os candidatos a doação de sangue que procuram o Hemocentro de Botucatu moram predominantemente na área urbana (89%). Essa é uma realidade em quase todos os hemocentros do país, pois nas décadas de 50 e 60 houve um grande êxodo rural levando esses indivíduos a se estabelecerem em região periférica das cidades onde frequentemente estavam expostos a condições precárias de moradia, possibilitando contato com vetores de doenças como, por exemplo, o triatomíneo conhecido popularmente como “barbeiro”.

A cidade de Taquarituba, situada a sudoeste do Estado de São Paulo foi a principal cidade de origem dos doadores com sorologia não negativa e nesse grupo de indivíduos prevaleceu o resultado reagente (69%) confirmando dados obtidos por Godoy e Meira (2007) que realizaram testes sorológicos em indivíduos com xenodiagnóstico positivo para doença de Chagas. Nessa cidade constatou-se que a média de idade dos candidatos a doação foi de 50,2 anos (DP de 9,7 anos) e haviam 07 mulheres em idade fértil (até 45 anos) sinalizando para um risco de transmissão vertical. Outras cidades do interior de São Paulo também tiveram grande contribuição na alta frequência de resultados não negativos como as cidades de Itaí, Itaporanga, Taguaí e Coronel Macedo, cidades essas que nas décadas de

50 a 80 apresentavam grande número de chagásicos. Também foi constatado o grande número de indivíduos originários de outros Estados como Paraná, Minas Gerais, Pernambuco, Paraíba, Sergipe, Bahia, Alagoas, Mato Grosso, Pará e Goiás (tabela 4).

A procedência dos candidatos a doação é menos heterogênea sendo que a cidade de Botucatu contribui para o maior número de doadores (tabela 5). Cabe ressaltar que as cidades consideradas endêmicas até as décadas de 80 e algumas até a década de 90 contribuem com alto número de doações aumentando a chance de encontrarmos doadores com sorologia não negativa.

A revisão dos testes sorológicos inconclusivos mostrou que a maioria (79,31%) dos indivíduos não retornou ao Hemocentro para confirmar o teste sorológico. Daqueles que retornaram para confirmar o resultado verificou-se que mais da metade eram reagentes para doença de Chagas e houve uma associação positiva entre sorologia confirmatória reagente e maior faixa etária corroborando com dados oficiais do Ministério da Saúde e de vários autores que já foram mencionados acima que afirmam que a doença de Chagas está parcialmente controlada visto que a maior prevalência ocorre em indivíduos com mais de 50 anos.

CONCLUSÃO

A doença de Chagas continua sendo um importante problema de saúde pública e, apesar de ter ocorrido uma significativa redução nos números de casos novos por ano, essa deve ser priorizada pelos serviços de saúde, e melhor investigada quanto a sua real ocorrência.

O doador de sangue do Hemocentro de Botucatu tem mais de 50 anos, são do sexo masculino com predomínio da forma indeterminada e são naturais de regiões historicamente endêmicas para doença de Chagas no Estado de São Paulo como as cidades de Taquarituba, Avaré e Itaporanga. Nesse sentido há maior probabilidade dos indivíduos terem adquirido o parasita na infância quando os programas de erradicação da doença ainda estavam em fase inicial.

Destaque-se que há um grande número de novos diagnósticos da doença de Chagas por ano, que devem ser melhor investigados, no entanto, o grande número de indivíduos entre 18 e 30 anos, com sorologia não negativa para doença de

Chagas (20 confirmados e 21 casos suspeitos) é notável, bem como o número de mulheres em idade fértil com serologia positiva.

Existe um alto número de diagnósticos novos para doença de Chagas por ano que deve ser melhor investigada. Destaca-se o grande número de indivíduos entre 18 e 30 anos de idade com sorologia não negativa para doença de Chagas (20 casos confirmados e 21 suspeitos).

Novos levantamentos epidemiológicos nas cidades de origem desses doadores devem ser realizados no sentido de considerar a possibilidade de transmissão vertical e vetorial por espécies secundárias.

REFERENCES

- 1- Carvalho, ME, Silva, RA, Wanderley, DMV, Barate, JMS. Programa de controle da doença de Chagas no Estado de São Paulo: aspectos soropidemiológicos em microrregiões geográficas homogêneas. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011; 44 (1): 110-112.
- 2- Coura, JR, Vinhãs, PA. Chagas disease: a new worldwide challenge. *Nature.* 2010; 465: 9221.
- 3- DIAS, JCP. Doença de Chagas e transfusão de sangue no Brasil: vigilância e desafios. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2006; 28(2): 81-87.
- 4- Dias, JCP. Elimination of Chagas disease transmission: perspectives. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104 (1): 41 – 45.
- 5- Ferreira-Filho, JCR, Costa, PI, Buainain, A, Rosa, JA. Soropositividade para doença de Chagas entre doadores de sangue em Araraquara, Estado de São Paulo, no período de 2004 a 2008. *Rev Soc Bras Med Trop* 2011; 44 (1): 110-112.
- 6- Fitarelli, DB, Horn, JF. Descarte de bolsas de sangue devido à reatividade para doença de Chagas em um laboratório de triagem sorológica de doadores em Porto Alegre-RS. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2009; 31: 310 – 314.

- 7- Godoy, I, Meira, DA. Soroprevalência da infecção chagásica em moradores de municípios da região de Botucatu, Estado de São Paulo. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007; 40 (5): 516-520.
- 8- Lunardelli, A, Borgres, FP, MELLO, KF, Zeferino, ASA. Soroprevalência da doença de Chagas em candidatos a doadores de sangue. *Rev. Bras. Anal. Clin* 2007; 39 (2): 139 – 141.
- 9- Melo, AS, Lorena, VMB, , AB, Leão SC, Soares, AKA, Gadelha, MFS, Gomes, YG. Prevalência de infecção chagásica em doadores de sangue no estado de Pernambuco, Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2009; 31 (2): 69 – 73.
- 10-Moraes-Souza, H, Martins, PRJ, Pereira, GA, Ferreira-Silva, M, Abud, MB. Perfil sorológico para a doença de Chagas dos doadores de sangue do Hemocentro Regional de Uberaba. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2006; 28(2): 110-114.
- 11-Moraes-Souza, H, Ferreira-Silva, MM. O controle da transmissão transfusional. *Rev Soc Bras Med Trop* 44, 2011,supl II: 64 - 67.
- 12-Petherick, A. Country by country. *Nature* 2010; 465: 9223.
- 13-Rassi Jr, A, Rassi, A, Marin-Neto. Chagas disease. *Lancet* 2010; 375: 1388 – 1402.
- 14-Silva, LP, Silva, RMG. Inquérito soropidemiológico sobre a infecção chagásica em doadores de sangue na região do Alto Paranaíba, Minas Gerais. *Biosci. J* 2010; 26 (5): 824-827.
- 15-Soares, LMB 2009. Eliminação da transmissão e morbidade da infecção chagásica crônica em pacientes autóctones da microrregião do rio negro, Estado do Amazonas (1997 – 2008) [dissertação]. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz; 2009.
- 16-Sobreira, ACM, Gomes, FVBAF, Silva, MAM, Oliveira, MF. Prevalência de infecção chagásica em doadores de sangue do Hemocentro Regional de Iguatu, CE. *Rev Soc Bras Med Trop* 2001; 34 (2): 193 – 196.

17-Who 2010. [database on the Internet]. Geneve (SUI): Chagas disease (American tripanosomiasis). 2010 – [cited 2011 Jan 02]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/>.

CAPÍTULO 2

**Forma indeterminada da doença de Chagas e
síndrome metabólica: uma combinação
perigosa**

American Journal of Medicine and Medical Sciences
Volume 3, número 4, páginas 68 a 73, 2013

**Forma indeterminada da doença de Chagas e síndrome metabólica:
uma combinação perigosa**

**Elaine Cristina Navarro¹, Mariana Miziara de Abreu, Francilene Capel Tavares,
José Eduardo Corrente, Camila Maria de Arruda, Paulo Câmara Marques
Pereira**

**Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB/Unesp) - Departamento de Doença
Tropical**

- 1- Faculdade de Medicina de Botucatu – Departamento de Doenças Tropicais**
- 2- Instituto de Biociências (IBB/Unesp) – Departamento de Bioestatística**

**Elaine Cristina Navarro – Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB/Unesp) ,
Departamento de Doenças Tropicais – Rubião Júnior, s/n, Botucatu – São
Paulo, CEP – 18618-000.**

e-mail: navarro@fc.unesp.br

Support: FAPESP

RESUMO

A doença de Chagas (DC) constitui um grande problema de saúde pública nos países latinos e no Brasil há cerca de 3 milhões de portadores dessa doença. Com as mudanças sociais e econômicas que ocorreram nas últimas seis décadas no país houve grandes alterações no estilo de vida da população com sérias consequências metabólicas, particularmente aos portadores da doença de Chagas. O objetivo desse estudo foi avaliar a prevalência de síndrome metabólica em portadores da forma indeterminada da DC. Participaram 74 indivíduos portadores da forma indeterminada da DC com idade média de 55,6 anos. Foram realizadas avaliações antropométrica e bioquímica. Foi observado que 86,5% apresentavam sobrepeso/obesidade, 72,5% aumento da circunferência de cintura e 67% tinham mais de 30% de massa gorda. A hiperglicemia foi observada em 24,3% dos pacientes e dislipidemia em 75,7%. Síndrome metabólica foi diagnosticada em 48,2% dos indivíduos. O histórico familiar revelou alta prevalência de doenças cardiovasculares (80,3%), hipertensão arterial sistêmica (57,1%) e Diabetes mellitus (42,8%). Como observado, houve quase 90% de sobrepeso/obesidade e sabe-se que o aumento de tecido adiposo, particularmente o tecido adiposo visceral está fortemente associado a dislipidemia e doenças cardiovasculares assim como ao desequilíbrio na produção de citocinas pro-inflamatórias e anti-inflamatórias produzidas por esse tecido. Os adipócitos também são reconhecidos reservatórios de *Trypanosoma cruzi* favorecendo o aumento da carga parasitária e possível reagudização da doença. Desse modo conclui-se que os indivíduos estudados estão sob forte risco de desenvolver doenças cardiovasculares assim como passarem a forma sintomática da doença de Chagas, principalmente a cardiopatia chagásica.

Palavras Chaves: Forma indeterminada da Doença de Chagas, síndrome metabólica, gordura visceral, citocinas

ABSTRACT

Chagas' disease (CD) has been a major concern in public health in Latin America countries and in Brazil there are about 3 million people suffering from this disease. With the social and economic changes which have been occurring in the last 6 decades in the country, there have been a lot of changes in the population life style with severe metabolic consequences, especially for those with Chagas' disease. The

objective of this study was to evaluate the prevalence of metabolic syndrome in individuals with the indeterminate form of CD. A total of 74 individuals, mean age of 55.6 years, participated in the study. Anthropometric and biochemical evaluations were performed. Overweight/obesity was found in 86.5 % of individuals, increased waist circumference in 72.5%, and 67% had more than 30% of fat mass. Hyperglycemia and dyslipidemia were observed in 24.3% and 75.7% of patients, respectively. Metabolic syndrome was diagnosed in 48.2% of patients. The family history revealed high prevalence of cardiovascular diseases (80.3%), systemic arterial hypertension (57.1%) and diabetes mellitus (42.8%). A total of 90% of patients were overweight/obese, and it is well known that increased adipose tissue, specially visceral adipose tissue is highly associated with dyslipidemia and cardiovascular diseases, as well as imbalance in production of proinflammatory and antiinflammatory cytokines produced by that tissue. Adipocytes are also known as a reservoir for *Trypanosoma cruzi*, favoring an increase in parasite load and a possible reactivation of the disease. Therefore, the study individuals are at high risk of developing cardiovascular diseases as well as further symptomatic form of the Chagas' disease, mainly chagastic cardiopathy.

Keywords: Indeterminate form of Chagas' disease, metabolic syndrome, visceral fat, cytokines.

INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DC), também conhecida como Tripanossomíase Americana foi descrita pela primeira vez em 1909 pelo médico brasileiro Carlos Justiniano Chagas. A doença é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* e afeta entre 8 a 10 milhões de pessoas no mundo e estima-se incidência de 40 mil novos casos por ano (SOARES, 2009).

A forma mais comum da infecção pelo *T. cruzi* é a transmissão vetorial, mas também pode ocorrer a transmissão congênita, através de transfusões sanguíneas, transplantes de órgãos e pela transmissão oral (PETHERICK, 2010; RASSI & MARIN-NETO, 2010).

Segundo Petherick (2010) no Brasil há pelo menos 3 milhões de infectados e, como a maior parte dos chagásicos crônicos apresentam a forma indeterminada da doença (sem sintomas) há possibilidade desse número ser ainda maior.

A forma indeterminada da DC afeta cerca de 60% dos doentes crônicos. A forma crônica sintomática, afeta 40% podendo ser digestiva, cardíaca ou forma mista.

A forma digestiva causa o mega esôfago (disfagia, sensação de plenitude após comer e beber, dor no peito, regurgitação e aspiração é uma complicação comum em casos avançados) e cólon (constipação crônica, dor abdominal, volvulus, obstrução e perfuração do intestino podem ocorrer).

A forma cardíaca conduz a anormalidades no sistema condutor e as manifestações mais frequentes são palpitações, arritmias, incluindo extra-sístole ventricular, taquicardia e diferentes graus de bloqueios cardíacos. Em estágios avançados ocorre cardiomegalia, falência cardíaca e pode ocorrer morte súbita.

A cardiopatia chagásica tem grande impacto na saúde pública do Brasil devido ao grande número de indivíduos em idade produtiva (30 a 50 anos) que apresentam formas severas da doença levando a invalidez e aposentadorias precoces (RASSI Jr, RASSI, MARIN-NETO, 2010; COURA, BORGES-PEREIRA, 2012). A associação entre DC e distúrbios metabólicos tem sido estudada em indivíduos sintomáticos nas formas cardíacas e mistas, porém não existem estudos para possível relação entre esses distúrbios em indivíduos com a forma indeterminada da DC.

Os métodos diagnósticos para forma aguda da DC incluem exame microscópico direto de sangue com anticoagulante ou gota espessa. A técnica mais sensível é o xenodiagnóstico. O diagnóstico da forma crônica requer demonstração de anticorpos para *T. cruzi*.

A Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB/Unesp), Brasil, possui um ambulatório especializado para tratar distúrbios nutricionais e metabólicos de pacientes portadores de doenças tropicais. Nesse serviço há cerca de 400 pacientes portadores de DC que são acompanhados periodicamente. Em estudo prévio realizado por Geraix et al., (2007) nesse serviço foi constatado que mais de 70% dos pacientes apresentava a forma indeterminada da doença e, apesar de não haver comprometimento tecidual resultante da ação combinada da presença do protozoário e de citocinas pró-inflamatórias do sistema imunológico, eles apresentam diversas alterações bioquímicas que os predispõe a desenvolver síndrome metabólica.

Em 2001 a *National Cholesterol Education Programa – Adult Pannel III* (NCEP-ATPIII) define a síndrome metabólica pela presença de obesidade visceral, hipertrigliceridemia, redução dos níveis de HDL-colesterol, hiperglicemia e hipertensão arterial. A presença de três desses fatores classifica o indivíduo como portador dessa síndrome (POZZAN et al, 2004; SIQUEIRA, et al, 2006; BARBOSA, et al, 2006). Vários estudos comprovam que a prevalência da síndrome metabólica é idade dependente sendo que a mesma pode atingir entre 40 e 50% da população com mais de sessenta anos (LOPES, IGAN, 2006; BARBOSA et al, 2010). A população chagásica no Brasil, em sua maioria, tem mais de quarenta anos, pois devido a eficazes programas de erradicação da doença é cada vez menor o número de indivíduos jovens, particularmente no Estado de São Paulo (CARVALHO et al, 2011).

Nesse sentido, considerando-se que a síndrome metabólica constitui uma importante ameaça à saúde pública, deve ser melhor investigada a possível associação com a DC. Isso ocorre tanto em função da sua associação com o aumento de 5 a 10 vezes no risco de desenvolver *diabetes melito* tipo 2 como com o aumento de 2 a 3 vezes no risco para a doença cardiovascular (MELLO, LAAKSONEN, 2009).

O objetivo desse estudo foi avaliar a prevalência de síndrome metabólica em portadores da forma indeterminada da doença de Chagas.

METODOLOGIA

Esse estudo foi autorizado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Botucatu (Protocolo CEP 3600-2010).

O critério de inclusão foi presença de dois exames sorológicos positivos para doença de Chagas (teste ELISA e hemaglutinação ou imunofluorescência indireta), eletrocardiograma, enema opaco e esôfago-estômago-duodeno normais e ausência de sintomas clínicos. O critério de exclusão foi a presença de doenças renais crônicas, síndrome nefrótica e hipotireoidismo.

Participaram desse estudo pacientes eram adultos de ambos os sexos que são atendidos no Ambulatório de Nutrição em Doenças Tropicais da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Foram realizadas avaliações antropométrica e bioquímica (perfil lipídico e glicêmico) e adotados os critérios estabelecidos pelo *National Cholesterol Education*

Program - Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII) adaptado: circunferência de cintura (CC) < 88 cm para mulheres e < 102 para homens; glicemia \leq 100 mg/dL; colesterol total \leq 200 mg/dL; triglicerídeos \leq 150 mg/dL e HDL-colesterol \geq 50 mg/dL para mulheres, \geq 40 mg/dL para homens e os valores de pressão sistólica e diastólica \leq 130mmHg ou \leq 85mmHg. A gordura corporal foi mensurada por dois métodos diferentes: índice de massa corpórea (IMC) e porcentagem de massa gorda por meio do exame de bioimpedância (BIA).

A avaliação do estado nutricional e composição corporal foram mensuradas as seguintes medidas corporais: peso (Kg) obtido através da utilização de balança antropométrica digital, do tipo plataforma com precisão de 0,1 Kg, com o indivíduo descalço e com o mínimo de vestimentas; estatura (m) foi verificada utilizando a haste móvel da balança antropométrica com precisão de 0,5 cm, índice de massa corpórea (IMC) foi determinado pela divisão do peso pela altura elevada ao quadrado; circunferência de cintura (CC) foi mensurada com fita métrica aplicada firmemente ao redor da protuberância anterior máxima do abdômen usualmente no nível da cicatriz umbilical e bioimpedância (BI) foi utilizado o aparelho BIA-101 Q *analyser* (RJL Systems Inc, Detroit, MI) para avaliar a porcentagem de massa gorda. (MATTAR et al, 1995; WAITZBERG et al, 2004).

O perfil metabólico (lipídico e glicêmico) foi avaliado através da dosagem sérica de glicose será realizada com kit Johnson & Johnson (*Ortho Clinical Diagnostics*) 750 e dosagem sérica de colesterol total e frações e triglicérides será realizada com kit Johnson & Johnson (*Ortho Clinical Diagnostics*), ambos utilizaram a metodologia de química seca e auto-analisador Vitros 750.

Todos os pacientes serão submetidos à coleta de 10mL de sangue venoso, após jejum de 12 horas, com orientação de não ingerir bebida alcoólica e não praticar exercícios físicos na véspera da coleta.

Para avaliar o impacto da dislipidemia os pacientes foram divididos em dois grupos: G1 – sem dislipidemia e G2 – com dislipidemia.

Análise estatística

Inicialmente foram obtidas medidas descritivas para as variáveis qualitativas em frequências e percentuais e media e desvio padrão para as variáveis quantitativas. As associações entre variáveis qualitativas foram obtidas aplicando-se o teste qui-quadrado. As comparações entre variáveis quantitativas foram feitas através do teste *t-student*.

Considerando o grupo 2, os fatores que influenciam a ocorrência de síndrome metabólica foram obtidos através do ajuste de um modelo de regressão logística, considerando a ocorrência de síndrome metabólica como variável resposta e as demais (sexo, idade, etc) como variáveis explanatórias.

Em todos os testes foi considerado o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente. Todas as análises foram feitas através do programa SAS for Windows, v.9.2.

RESULTADOS

Participaram do estudo 74 indivíduos sendo 41 mulheres (55,4%) e 33 homens (44,6%) com idades entre 40 e 78 anos. A média de idade das mulheres foi de 56,4 anos (DP = 8,2 anos) e dos homens 55,3 anos (DP = 6,6 anos). Não houve diferença estatística entre idade de homens e mulheres ($p=0,5471$).

A avaliação antropométrica revelou que 86,5% tinham sobrepeso ou obesidade (figura 1), 72,5% aumento da circunferência abdominal e 67,1% possuía mais de 30% de massa gorda.

A população foi dividida em 2 grupos: G1 (sem dislipidemia) e G2 (com dislipidemia) Observou-se que 18 (24,3%) indivíduos pertenciam a G1, sendo 7 mulheres e 11 homens e 56 (75,7%) a G2 com 34 mulheres e 22 homens, não havendo uma diferença estatística entre sexo e grupo ($p=0,1051$). A média de idade dos indivíduos de G1 foi de 57,1 anos ($\pm 5,2$ anos) e de G2 55,5 anos ($\pm 8,1$ anos), não havendo diferença estatística entre eles ($p= 0,3275$). Não houve associação significativa entre colesterol total (CT), HDL-colesterol, triglicerídeos (TG) entre sexos para o grupo 2 (tabela 1). Entre os indivíduos do grupo 2 foi observado que a hipercolesterolemia foi a dislipidemia mais frequente (em ambos os sexos) seguida pela hipertrigliceridemia (Figura 2). Não houve associação positiva entre grupos (G1 e G2) quanto aos parâmetros IMC ($p=0,1243$) e percentual de massa gorda ($p=0,5316$), mas houve associação significativa ($p=0,0379$) quanto à circunferência da cintura (CC).

No presente estudo observou-se que 37,8% dos participantes eram portadores de síndrome metabólica, sendo que esse valor passa para 50% se considerarmos apenas os indivíduos do grupo G2 (com dislipidemia), sendo 16 mulheres e 12 homens. A maioria dos portadores dessa síndrome apresentavam três dos cinco componentes da síndrome (12 mulheres e 7 homens), mas no grupo

masculino foi observada maior porcentagem de indivíduos com os cinco componentes.

Foi constatado que 12 indivíduos eram tabagistas (16,2%), 9 etilistas (12,2%) e 36 sedentários (48,6%). O grupo G2 apresentou o maior número de indivíduos sedentários (52%).

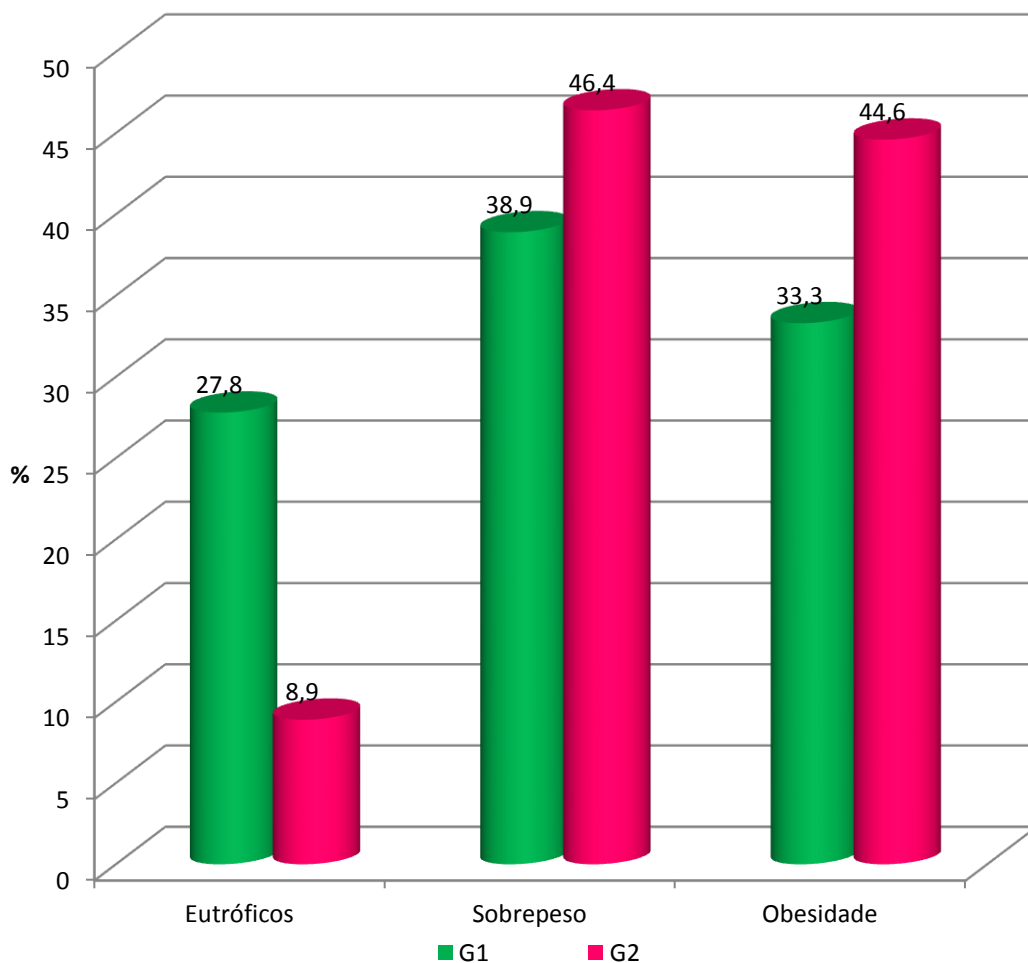


Figura 1 – Classificação nutricional segundo o IMC dos indivíduos de G1 (sem dislipidemia) e G2 (com dislipidemia)

A hipergliceridemia foi observada em 18 indivíduos (24,3%), sendo 03 em G1 e 15 (26,7%) em G2.

Tabela 1 – Características descritivas dos participantes

| | G1 | G2 | |
|-----------------------------|----------------|----------------|---------|
| Variavel | Mean ± Std Dev | Mean ± Std Dev | p-valor |
| Número de indivíduos | 18 | 56 | 0,5471 |
| Idade (anos) | 57.11 ± 5.17 | 55.50 ± 8.08 | 0,3275 |
| CT (mmol/L) | 172.19 ± 24.59 | 212.95 ± 36.51 | <0,0001 |
| HDL (mmol/L) | 54.00 ± 7.24 | 48.52 ± 18.00 | 0.0689 |
| LDL (mmol/L) | 98.27 ± 23.05 | 131.36 ± 35.35 | 0,0006 |
| TG (mmol/L) | 102.57 ± 25.56 | 181.14 ± 72.60 | <0,0001 |
| CC (cm) | 98.23 ± 14.06 | 100.37 ± 11.03 | 0,5647 |
| PMG (%) | 31.25 ± 8.85 | 33.99 ± 8.11 | 0,2271 |
| Glicemia (mIU/L) | 89.24 ± 21.45 | 96.93 ± 23.83 | 0,2394 |

CT = colesterol total; HDL = ; LDL = ; TG = triglicerídeos; CC = circunferência de cintura; PMG = porcentagem de massa gorda

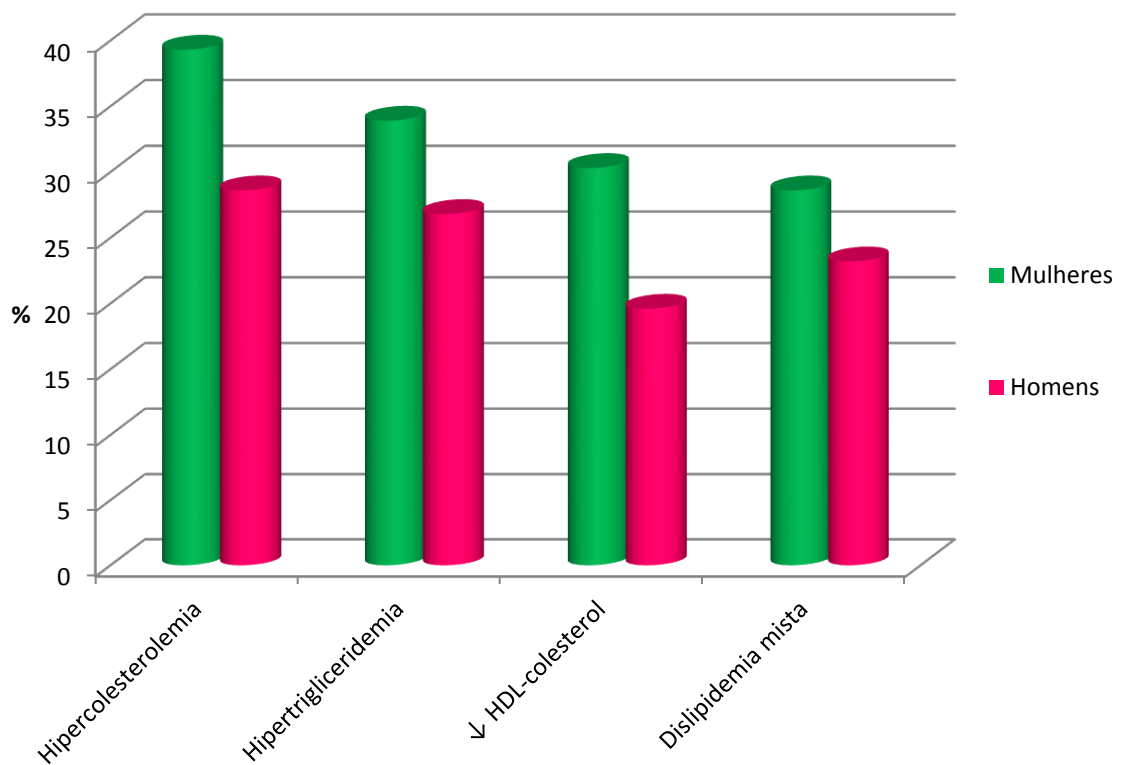


Figura 2 – Classificação do tipo de dislipidemia sofrida pelos indivíduos do grupo G2 separados por sexo

Segundos dados obtidos dos prontuários médicos constatou-se que os indivíduos apresentavam um histórico familiar fortemente associado a evolução de doenças cardiovasculares (tabela 2) porém, não houve associação entre histórico de doença familiar e a presença se síndrome metabólica.

Tabela 2 – Histórico familiar dos portadores da forma indeterminada da doença de Chagas atendidos no Ambulatório de Nutrição em Doenças Tropicais (FMB/Unesp)

| Histórico familiar | G1(18) nº (%) | G2 (34) nº (%) | Total | Odds ratio (IC 95%Confidence Limits) |
|---|------------------|-------------------|-------|--|
| Doença cardiovascular | 14 (77.8) | 45 (80.3) | 59 | 1.17 (0.32 – 4.25) |
| Diabetes mellitus | 6 (33.3) | 24 (42.8) | 30 | 2.25 (0.71 – 2.51) |
| Hipertensão arterial sistêmica | 11 (61.1) | 32 (57.1) | 43 | 0.85 (0.29 – 2.51) |

DISCUSSÃO

A DC afeta cerca de 3 milhões de brasileiros que, devido as eficazes medidas de controle da doença, atualmente encontram-se na faixa etária acima dos 40 anos. Os indivíduos que participaram desse estudo tem mais de 40 anos e estão inseridos entre o grupo de indivíduos que, mesmo portadores do parasita, encontram-se economicamente ativos no país. Sendo assim, a progressão da doença tem impacto aos portadores e ao governo no que diz respeito a custos com o tratamento de indivíduos sintomáticos quanto ao sistema de previdência social que fica sobrecarregado com aposentadorias precoces. Segundo Alves et al (2009) há uma relação direta entre idade e coexistência de doenças crônicas em pacientes idosos com DC como a hipertensão arterial (56,7%) e a dislipidemia (20%). No presente estudo a prevalência de hipertensão arterial sistêmica foi de 43,2%, mas se apenas indivíduos com 60 anos ou mais forem considerados esse valor passa para 50%, corroborando com a afirmação que essa é uma típica patologia crônica encontrada em indivíduos idosos.

O Brasil passou por grandes mudanças econômicas e sociais a partir da década de 50 como o grande êxodo rural com consequências no estilo de vida da população que reduziu a frequência e a intensidade de atividades físicas e aumentou o consumo de alimentos industrializados com alto teor de gorduras e açúcares, favorecendo a ocorrência de obesidade, dislipidemias, hipertensão arterial sistêmica e hiperglicemias e, conseqüentemente aumentou a ocorrência de síndrome metabólica. A primeira consequência visível das mudanças de estilo de vida pode ser observada nas alterações antropométricas dos indivíduos estudados. Como descrito anteriormente cerca de 70% da população chagásica do presente estudo apresentou alto índice de sobrepeso/obesidade assim como o aumento da circunferência de cintura e porcentagem de massa gorda acima de 30%.

Outro aspecto importante observado foi a alteração do perfil lipídico que está associada ao aumento do tecido adiposo, particularmente o tecido adiposo visceral, sendo esses responsáveis por duas importantes alterações metabólicas: (1) intensa atividade lipolítica, liberando grandes quantidades de ácidos graxos livres na circulação porta e sistêmica e com diminuição da captação hepática da insulina, podendo causar hiperinsulinemia sistêmica (SIQUEIRA et al, 2006) e (2) supressão da liberação de VLDL (lipoproteínas de densidade muito baixa) pelo fígado, sendo essas partículas ricas em triglicerídeos que geram uma cascata de eventos que

culminam na redução do HDL (High Density Lipoproteins) e aumento do LDL (Low Density Lipoproteins), aumentando o risco de eventos cardiovasculares (HALCOX, QUYYUMI, 2005).

Cabe ainda considerar que no presente estudo foi observada frequência de indivíduos com hiperglicemia (25,3%) e dislipidemia (75,7%). A hipercolesterolemia foi o tipo de dislipidemia mais frequente seguida pela hipertrigliceridemia e redução nos níveis de HDL-colesterol constatando que o aumento do tecido adiposo teve influência no perfil lipídico. Foi possível associar o aumento da circunferência de cintura com aumento de triglicérides e uma diminuição de HDL-colesterol.

O sobrepeso/obesidade observado nos indivíduos também exerce influência no perfil endocrinológico e imunológico. O tecido adiposo não é apenas um reservatório energético, mas também um órgão endócrino, responsável pela produção de diversas citocinas e, senso assim, a obesidade contribui para um estado pró-inflamatório e conseqüente aumento a suscetibilidade a doenças cardiovasculares, aterosclerose, hipertensão arterial sistêmica, resistência a insulina e eventos trombóticos. Dentre as citocinas produzidas as adiponectinas, leptinas, interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral- alfa (TNF- α) são particularmente importantes por estarem ligados ao equilíbrio energético, stress oxidativo e ao controle da resposta a insulina (COSTA, DUARTE, 2006; IKEOKA et al, 2010; FALOIA et al, 2012; CHEN et al, 2012).

O aumento de gordura corporal é particularmente importante aos portadores da forma indeterminada da DC, pois diversos estudos tem apontado que o tecido adiposo também funciona como um reservatório para o *Trypanosoma cruzi*, sendo assim responsável pelo aumento da carga parasitária, aumento de macrófagos, e manutenção de baixo grau de inflamação crônica persistente semelhante a encontrada em obesos mórbidos. Alguns autores também relatam que há um desequilíbrio no processo de regulação entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias aumentando a chances de dano tecidual ao indivíduo. (COMBS et al, 2005; NAGAJYOTHI et al, 2009; FERREIRA et al, 2011; TANOWITZ, et al, 2011; NAGAJYOTHI et al, 2012).

Estudos realizados nos últimos 10 anos sobre alterações antropométricas nas populações de diversos países constataram que o aumento de peso, particularmente da gordura visceral, é o principal fator de risco para o desenvolvimento da síndrome metabólica (REZENDE et al, 2006; RIBEIRO FILHO et al, 2006; ROSENBAUM et al,

2012). A CC e a hipertrigliceridemia foram os componentes mais fortemente associados a SM nesse grupo de estudo.

Cabe salientar que nos indivíduos portadores da forma indeterminada da DC essa síndrome potencializa o risco de desenvolver a forma cardíaca da doença uma vez que ocorrem alterações imunológicas, já citadas anteriormente e alterações nas paredes dos vasos sanguíneos, ambos favorecendo lesões teciduais que podem conduzir a dano permanente.

Segundo revisão sistemática e meta-análise realizada por Gami et al (2007) o risco de DCV em portadores de SM é aumentado principalmente em mulheres sendo o risco relativo (RR) de 1,78 (IC 95%, 1,58-2,00). Outra revisão realizada por Ford (2005) constatou que o risco de DCV é de 1,65 (IC 95%, 1,38-1,99) se forem utilizados os critérios do NCEP ATP III. O mesmo critério foi utilizado nesse estudo e o RR de DCV considerando IMC foi de 3,1 (IC 95%, 1,72 – 4,48) e, se considerarmos CC, o RR foi 2,22 (IC 95%, 0,84 – 3,60).

Dentre os hábitos deletérios, tabagismo e etilismo não foram significativos nesse grupo (16,2% e 12,2%, respectivamente), mas sedentarismo foi observado em quase 50% dos indivíduos. Sedentarismo é uma característica muito importante sob o ponto de vista da síndrome metabólica, pois além de deixar de controlar o peso corporal, favorecer o acúmulo de gordura visceral do indivíduo e ainda favorece a má circulação contribuindo com o aparecimento de doenças cardiovasculares.

As DCV foram as patologias mais mencionadas no histórico familiar dos participantes desse estudo. A patologia mais frequente encontrada foi a *Diabetes mellitus*, seguida por DCV e hipertensão arterial sistêmica. Martins-Melo et al (2012) avaliaram todos os óbitos ocorridos no Brasil entre 1999 e 2007 nos quais a DC foi mencionada como causa básica ou associada e constataram que mais de 40 % dessas estavam relacionadas a complicações diretas do envolvimento cardíaco e cerca de 9,3% estavam associadas a doenças hipertensivas. Muitos pacientes desse estudo relataram que parentes diretos eram portadores da DC assim como de patologias crônicas como as mencionadas no histórico familiar, mas poucos tinham conhecimento sobre as relações das mesmas com a DC.

Deste modo pode-se afirmar que os indivíduos chagásicos, forma indeterminada, estudados, mesmo aqueles que apresentam IMC normal, mas com porcentagem de massa gorda acima do máximo permitido (30%), aumento da CC

dislipidemia, principalmente aumento de triglicerídeos e redução de HDL, estão contribuindo para possível evolução da doença para a fase sintomática

CONCLUSÃO

Os pacientes que participaram desse estudo estão sob forte risco de desenvolver doenças cardiovasculares devido as alterações bioquímicas e antropométricas observadas, principalmente a redução do HDL-colesterol, aumento de triglicerídeos e da circunferência de cintura. A presença de síndrome metabólica na população geral é idade dependente assim como o aparecimento de doenças crônicas não transmissíveis como a *Diabetes mellitus* tipo 2 e a hipertensão arterial sistêmica. Os portadores da doença de Chagas no Brasil apresentam-se na faixa etária acima dos 40 anos e, portanto estão mais suscetíveis a essas comorbidades e a própria evolução da doença.

Os relatos sobre o tecido adiposo ser um reservatório de parasitas também afeta esse grupo por apresentar grande quantidade de massa gorda e assim, possuir carga parasitária maior favorecendo a reagudização da doença.

Segundo dados da literatura, há grande possibilidade desses indivíduos apresentarem um perfil de citocinas pró-inflamatórias alteradas, conduzindo-os a um baixo grau inflamatório, favorecendo a lesão tecidual e o desenvolvimento de cardiopatia chagásica e esses aspectos estão sendo desenvolvidos pelo presente grupo com resultados satisfatórios.

Nesse sentido, acredita-se que a população chagásica deve ser melhor orientada sob as consequências de estilo de vida inadequado e devem ser desenvolvidos programas específicos de combate a obesidade e ao sedentarismo nessa população o que melhoraria a qualidade de vida desses pacientes e reduziria gastos futuros com a evolução da doença.

REFERÊNCIAS

SOARES, LMB. Eliminação da transmissão e morbidade da infecção chagásica crônica em pacientes autóctones da microregião do rio negro, Estado do Amazonas (1997 – 2008). 2009. Dissertação (Instituto Oswaldo Cruz), Rio de Janeiro.

PETHERICK, A. Country by country. **Nature**. v. 465 (7301), p. 9223, 2010.

RASSI JR, A; MARIN-NETO, JA. Chagas disease. **Lancet**, v. 375, p. 1388-1402, 2010.

COURA, JR; BORGES-PEREIRA, J. Chagas disease. What is known and what should be improved: a systemic review. *Rev Soc Bras Med Trop*. v. 43 (3), p. 286-296, 2012.

GERAIX, J; ARDISSON, LP; MARCONDES-MACHADO, J; PEREIRA, PCM. Clinical and nutritional profile of individuals with Chagas disease. **The Braz J Inf Dis**. V.11 (4), 411-414, 2007.

Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) **Final Report.Circulation**. v.106, 3143-3421, 2001.

POZZAN, R; POZZAN, R; MAGALHÃES, MEC; BRANDÃO, AA; BRANDÃO, AP. Dislipidemia, Síndrome Metabólica e Risco Cardiovascular. **Rev SOCERJ**. v. 17(2), p. 97 – 104, 2004.

SIQUEIRA, AFA; ABDALLA, DSP; FERREIRA, SRG. LDL: da Síndrome Metabólica à Instabilização da Placa Aterosclerótica. **Arq Bras Endocrinol Metab**. v. 50 (2), p. 334 -343, 2006.

BARBOSA, PJB; LESSA, I; ALMEIDA FILHO, N; MAGALHÃES, LBNC; ARAUJO, J. Critério de Obesidade Central em População Brasileira: Impacto sobre a Síndrome Metabólica. **Arq Bras Cardiol**. v. 87, p. 407-414, 2006.

LOPES, HF; IGAN, BM. Desequilíbrio autonômico e síndrome metabólica: parceiros patológicos em uma pandemia global emergente. **Arq Bras Cardiol**. v. 87, p. 538-547, 2006.

BARBOSA, JH; SILVA, AAM; BARBOSA, FF; MONTEIRO JUNIOR, FC; NETO, JAF; NINA, VJS; RIBEIRO, WG; FIGUEREDO, ED; MELO FILHO, JX; CHEIN, MBC. Síndrome metabólica em ambulatório cardiológico. **Arq Bras Cardiol**. v. 94(1), p. 46-54, 2010.

CARVALHO, ME; SILVA, RA; WANDERLEY, DMV; BARATA, JMS. Programa de controle da doença de Chagas no Estado de São Paulo: aspectos sorológicos e entomológicos de inquéritos entre escolares de ensino fundamental. **Rev Soc Bras Med Trop.** V.44, supl II, p. 95-106, 2011.

MELLO, VD; LAAKSONEN, DE. Fibras na dieta: tendências atuais e benefícios à saúde na síndrome metabólica e no diabetes melito tipo 2. **Arq Bras Endocrinol Metab.** v. 53 (5), p. 509 – 518, 2009.

MATTAR JA. Bioimpedância, reactância e resistência- parâmetros biofísicos úteis em suporte nutricional e medicina intensiva. **Rev Met Nut.** 1995; 2: 58-72.

WAITZBERG, DL; FERRINI, MT. **Exame físico e antropometria.** In: WAITZBERG DL. 3ª ed. Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. São Paulo: Ayheneu. P. 255-78, 2004.

ALVES, RMA; THOMAZ, RP; ALMEIDA, EA; WANDERLEY, JS; GUARIENTO, ME. Chagas` disease and ageing: the coesistence of the chronic disease with Chagas`disease en elderly patients. **Rev Soc Bras Med Trop.** v. 42 (6), p. 622-628, 2009.

HALCOX, J; QUYYUMI, AA. Metabolic Syndrome: Overview and Current Guidelines. **Cardiology.** V. 11, part I, p. 1-12, 2005.

COSTA, JV; DUARTE, JS. Tecido adipose e adipocinas. **Acta Med Port.** v. 19, p. 251-256, 2006.

IKEOKA, D; MADER, JK; PIEBER, TR. Adipose tissue, inflammation and cardiovascular disease. **Rev Assoc Med Bras.** v. 56(1), p. 116-121, 2010.

FALOIA, E; MICHETTI, G, DE ROBERT, M; LUCONI, MP; FURLANI, G; BOSCARO, M. Inflammation as a link between obesity and metabolic syndrome. *Journal of Nutrition and Metabolism.* V. p. 1-7, 2012.

CHEN, SJ; YN, CH; HUANG, YH; LEE, BJ; HSIA, S; LIN, PT. Relationship between inflammation, adiponectin, and oxidative stress in metabolic syndrome. **PLOS**. v. 7(9), p. 45693.

COMBS, TP; NAGAJYOTHI, MUKHERJEE, S; ALMEIDA, CJG; JELICS, LA; SCHUBERT, W; LIN, Y; JAYABALAN, DS; ZHAO, D; BRAUNSTEIN, VL; LANDSKRONER-EIGER, S; CORDERO, A; FACTOR, SM; WEISS, LM; LISANTI, M; TANOWITZ, HB; SCHERER, PE. The adipocyte as an important target cell for *Trypanosoma cruzi* infection. **The Journal of Biological Chemistry**. v. 280(25), p. 24085-24094, 2005.

NAGAJYOTHI, F; DESRUISSEAU, MS; WEISS, LM; CHUA, S; ALBANESE, C; MACHADO, FS; ESPER, L; LISANTI, MP; TEXEIRA, MM; SCHERER, PE; TANOWITZ. Chagas disease, adipose tissue and the metabolic syndrome. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. V. 104 (Suppl. I), p. 2019-225, 2009.

FERREIRA, AVM; SEGATTO, M; MENEZES, Z; MACEDO, AM; GELAPE, C; ANDRADE, LO; NAGAJYOTHI, F; SCHERER, PE; TEXEIRA, MM; TANOWITZ, H. Evidence for *Trypanosoma cruzi* in adipose tissue in human chronic Chagas disease. **Microbes and Infection**. V. 13, p. 1002-1005, 2011.

TANOWITZ, HB; JULICKS, LA; MACHADO, FS; ESPER, L; QI, X; DESRUISSEAU, MS; CHUA, SC; SCHERER, PE; NAGAJYOTHI, F. Adipose tissue, diabetes and Chagas disease. **Advances in Parasitology**. V.76, p. 235-250, 2011.

NAGAJYOTHI, F; MACHADO, FS; BURLEIGH, BA; JULICKS, LA; SCHERER, PE; MUKHERJEE, S; LISANTI, MP; WEISS, LM; GARG, NJ; TANOWITZ, HB. **Mechanisms of Trypanosoma cruzi persistence in Chagas disease. Cel Microbiol**. V. 14(5), p. 634-643, 2012.

REZENDE, FAC; ROSADO, LEFPL; RIBEIRO, RCL; VIDIGAL, FC; VASQUES, ACJ; BONARD, IS; CARVALHO, CR. Índice de massa corporal e circunferência de cintura abdominal: associação com fatores de risco cardiovascular. **Arq Bras Cardiol**. v. 87(6), p. 728-734, 2006.

RIBEIRO FILHO, FF; MARIOSIA, LS; FERREIRA, SRG; ZANELLA, MT. Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação. **Arq Bras Endocrinol Metab.** v. 50(2), p. 230-238, 2006.

ROSENBAUM, D; HANSEL, B; BONNEFONF-ROUSSELOT, D; BITTAR,R; GIRERD, X; GIRAL, P; BRUCKERT, E. Waist circumference is a strong and independent determinant of the distribution of HDL subfraction in overweight patients with cardiovascular risk factors. **Diabetes & Vascular Disease Research.** v. 9(2), p. 153-159, 2012.

GAMi, AS, WITT, BJ, HOWARD, DE, ERVIN, PJ, GAMI, LA, SOMERS, VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death. **J Am Coll Cardiol.** v. 49(4), p. 403-414, 2007.

FORD, ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome. A summary of the evidence. **Diabetes Care.** ;v. 28(7), p.1769-1778, 2008.

MARTINS-MELO, FR; RAMOS JUNIOR, NA; ALENCAR, CH; HEUKELBACH, J. Multiple causes of death related to Chagas` disease in Brazil, 1999 to 2007. **Rev Soc Bras Med Trop.** v. 45(5), p. 591-596, 2012.

CAPÍTULO 3

**Adipocitocinas em portadores da forma
indeterminada da doença de Chagas e
dislipidemia**

Este artigo está sendo preparado para submissão na revista Plos Neglected Tropical Diseases.

Adipocitocinas em portadores da forma indeterminada da doença de Chagas e dislipidemia

Elaine Cristina Navarro¹; Mariana Miziara de Abreu¹; Francilene Capel Tavares¹; José Eduardo Corrente²; Sueli Aparecida Calvi¹; Paulo Câmara Marques Pereira¹

1- Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB/Unesp)

2- Instituto de Biociências de Botucatu (IBB/Unesp)

Elaine Cristina Navarro – Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB/Unesp), Departamento de Doenças Tropicais – Rubião Júnior, s/n, Botucatu – São Paulo, CEP – 18618-000.

e-mail: navarro@fc.unesp.br

Apoio financeiro: FAPESP

RESUMO

A doença de Chagas é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* e afeta mais de 8 milhões de indivíduos no mundo. A forma indeterminada da doença é a mais frequente, mas sua patogenia ainda não está totalmente esclarecida e há poucos estudos destinados aos indivíduos assintomáticos. Tendo em vista o impacto dessa doença na saúde pública, foi elaborado um estudo com o intuito de relacionar os níveis séricos de citocinas e óxido nítrico em portadores da doença de Chagas com e sem dislipidemia e correlacionar os mesmos com o perfis lipídico, glicêmico e antropométrico. Foram avaliados 60 portadores da forma indeterminada da doença de Chagas sendo 17 sem dislipidemia (G1) e 43 com dislipidemia (G2). Também participaram 26 indivíduos controles (G3 - 9 sem dislipidemia e G2 - 17 com dislipidemia). O estudo foi realizado em dois momentos: M1 – início do estudo e M2 – de 6 a 12 meses após M1. Amostras de sangue periférico foram utilizadas para avaliar os perfis lipídico (colesterol total), glicêmico e imunológico (adiponectina, leptina, TNF- α , IFN- γ , IL-10, TGF- β e NO). Também foi realizado o exame de bioimpedência para verificar a porcentagem de massa gorda. Foi observado elevado índice de sobrepeso/obesidade em todos os grupos assim como alto percentual de massa gorda. Adiponectina apresentou níveis elevados nos pacientes chagásicos quando comparados aos controles, sugerindo efeito protetor dessa citocina nesses indivíduos. A presença do parasita não interferiu nos níveis plasmáticos de leptina, mas como essa está diretamente relacionada ao tecido adiposo foram observados níveis elevados e essa condição favorece a ativação de outras citocinas pró-inflamatórias. Foi observada correlação entre elevados níveis de IFN- γ e IL10 em indivíduos chagásicos G1 como em G2 sugerindo equilíbrio entre a resposta Th1/Th2 o que confere proteção a lesão tecidual. O TNF- α apresentou-se elevado apenas em G1. Nesse grupo de estudo TGF- β não demonstrou ser fundamental para o controle do equilíbrio Th1/Th2 e apresentou padrão de resposta citostática sofrendo redução em M2. Desse modo, sugere-se que as citocinas pesquisadas são potenciais marcadores de evolução clínica, mas novos estudos devem ser realizados com número maior de pacientes portadores da forma indeterminada da doença assim como o aumento no tempo de seguimento.

Palavras-chaves: Adipocitocinas, tecido adiposo, perfil imunológico

ABSTRACT

Chagas disease is caused by the protozoan *Trypanosoma cruzi* and affects more than 8 million people worldwide. The indeterminate form is the most frequent, but its pathogeny is not yet totally cleared up and there are few studies pointed to asymptomatic individuals. Taking into account the impact of this disease to public health, it was elaborated a study with the aim of relating the ceric levels of cytokines and nitric oxide in Chagas disease carriers with and without dislipidemy and correlate the same ones with the anthropometric, glycaemic and lipidic profiles. They were evaluated 60 carriers of the indeterminate form of Chagas disease being 17 without dislipidemy (G1) and 43 with dislipidemy (G2). 26 control individuals also participated. The study was performed in two moments: M1 – start of study and M2 – from 6 to months after M1. Peripheral blood samples were used to evaluate the lipidic (total cholesterol), glycaemic and immunologic (adiponectin, leptin, TNF- α , IFN- γ , IL-10, TGF- β and NO). It was also performed the bioimpedence test to check the fat mass percentage. It was observed an elevated index of overweight/obesity in all the groups as well as a high percentage of fat mass. Adiponectin presented elevated levels in chagasic patients when compared to the controls, suggesting a protective effect of this cytokine in these individuals. The parasite presence did not interfere on the plasmatic leptin levels, but as this is directly related to the adipose tissue they were observed elevated levels and this condition favours the activation of other pro-inflammatory cytokines. It was observed a correlation between the elevated levels of IF- γ and IL-10 in chagasic individuals G1 as in G2 suggesting a balance between the responses Th1/Th2 what provides a protection against tissue lesion. TNF- α presented as elevated only in G1. In this group of study TGF- β did not demonstrate to be fundamental for the control of balance between Th1/Th2 and presented a standard cytostatic response suffering reduction in M2. This way, it is suggested that the researched cytokines are potential markers of clinical evolution, but new studies must be performed with a bigger number of patients of the indeterminate form of the disease as well as an increase of following period.

Keywords: Adipocytokine, adipose tissue, immunological profile

INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DC), causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, foi descoberta em 1909 pelo médico brasileiro Carlos Ribeiro Justiniano Chagas na cidade de Lassance em Minas Gerais/Brasil (GALDBAUM & BARRETO, 2008; CHAGAS, 2013). É, portanto uma doença centenária e que afeta cerca de 8 milhões de pessoas no mundo, a maioria delas vivendo na América Latina. No Brasil há pelo menos 3 milhões de infectados (PETHERICK, 2010; WHO, 2013).

Após eficazes medidas de controle da transmissão vetorial e transfusional hoje as notificações de casos agudos da doença no Brasil são raros, geralmente adquiridos por transmissão oral, quase todos na região Amazônica brasileira (NOBREGA et al, 2009). A fase crônica, prevalente no país, pode ser subestimada visto que quase metade dos chagásicos crônicos apresenta a forma indeterminada da doença e a maioria deles descobre acidentalmente quando, por exemplo, se candidata a doação de sangue (NAVARRO et al, 2013).

A forma indeterminada da DC é assintomática com diagnóstico sorológico positivo, mas sem comprometimento cardíaco ou digestivo podendo seguir esse curso até o final da vida (COURA & BORGES-PEREIRA, 2011; RASSI Jr, RASSI, MARIN-NETO, 2010). Vários estudos tem revelado a grande dificuldade na condução e orientação desses indivíduos. Nesse sentido, o grupo de estudo de doença de Chagas da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB/Unesp) concorda com outros pesquisadores que é muito comum o paciente acreditar que a qualquer momento seu coração irá “inchar” e ele perderá a capacidade de desenvolver suas atividades cotidianas, o que revela necessidade de desenvolvimento de estudos para a condução desses casos com marcadores de evolução (RIBEIRO & ROCHA, 1998; MACEDO, 1999; IANNI et al, 2001; MARIN-NETO et al, 2002; RIBEIRO et al, 2013).

Geraix et al (2007) observaram alterações metabólicas em portadores da DC associadas a mudanças de estilo de vida nas últimas décadas. Essas mudanças os têm conduzido ao sedentarismo e ao aumento de peso com consequências no perfil metabólico. Nesse foi observado que mais de 80% dos chagásicos crônicos atendidos eram sedentários, 94% apresentavam sobrepeso ou obesidade e 86% alterações no perfil lipídico ou glicêmico. Esses dados sinalizaram para possível alteração no perfil imunológico que poderia favorecer o desenvolvimento de síndrome metabólica e o surgimento de doenças cardiovasculares (DCV).

O aumento do tecido adiposo tem sido relacionado com importantes consequências cardiovasculares que podem ser mais serias no portador da forma indeterminada da DC: (1) diversos estudos apontam para o aumento do risco de síndrome metabólica e DCV em indivíduos obesos, particularmente aqueles que apresentam concentração de gordura visceral (BAHIA et al, 2006; NAGAJYOTHI et al, 2009; GOMES et al, 2010; IKEOKA, MADER, PIERRE, 2010) ; (2) o *T. cruzi* utiliza o tecido adiposo como reservatório e, sendo assim, quanto maior a quantidade de tecido adiposo maior a carga parasitária (COOMBS et al, 2005; FERREIRA et al, 2011; TANOWITZ et al, 2011) e (3) além da função de reservatório energético esse tecido também possui função endócrina já que produz diversas substâncias como as adiponectinas, as leptinas e o fator de necrose tumoral – alfa (TNF- α) – (GNACINSKA et al, 2009; RICCI, BEVILACQUA, 2011; CHEN et al, 2012; IZALDI, FARABAD, AZADBAKHT, 2013; ADAMCZAK, WIECEK, 2013). Na fase inicial dessa patologia essas citocinas são cruciais para o controle da parasitemia, mas após esse período há necessidade de reestabelecer o equilíbrio entre a resposta inflamatória e anti-inflamatória para evitar danos teciduais (CUNHA-NETO et al, 2009; MAYA et al, 2010). Dentre as várias citocinas anti-inflamatórias que participam desse processo destaca-se a interleucina 10 (IL-10) e o fator transformador de crescimento beta (TGF- β), porém quando há produção exacerbada dessas citocinas há promoção da sobrevivência do parasita e, possivelmente, favorecimento da evolução da doença crônica para a fase sintomática (WAGHABI et al, 2005) Sendo assim, as citocinas pró-inflamatórias devem participar em diferentes ações nos pacientes chagásicos e sua interação com tecidos adiposos necessita ser esclarecida.

Outro importante componente imunológico envolvido tanto no controle da parasitemia quanto no dano tecidual é o óxido nítrico (NO). Essa molécula além de estar diretamente envolvida no controle do *T. cruzi* também é responsável pela modulação de todos os passos da resposta imune inata e adaptativa (GUTIERREZ et al, 2009).

O objetivo desse estudo foi verificar os níveis séricos de citocinas e óxido nítrico em portadores da doença de Chagas com e sem dislipidemia e correlacionar os mesmos com o perfil lipídico, glicêmico e antropométrico.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (Protocolo CEP 3600-2010). Todos os participantes foram informados sobre os objetivos do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para inclusão dos mesmos na pesquisa (TCLE portadores da doença de Chagas e TCLE grupo controle).

Foi realizado estudo prospectivo, incluindo avaliação clínica individual com protocolo pré-estabelecido e análise de amostras sanguíneas de glicemia de jejum, perfil lipídico (dosagem de colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol e triglicérides), citocinas inflamatórias (IFN- γ e TNF- α) e anti-inflamatórias (IL-10 e TGF- β), adipocitocinas (leptina e adiponectina) e NO.

Foram incluídos pacientes com diagnóstico confirmado de DC forma indeterminada com e sem dislipidemia. Para tal, foram realizadas duas sorologias positivas (métodos diferentes) e exames de eletrocardiograma/ (ECG), Estômago, Esôfago Duodeno (EED), Raio X de tórax e enema opaco. Além desses, foram incluídos indivíduos sem DC com e sem dislipidemia constituindo o grupo controle. Estes indivíduos foram divididos em quatro grupos:

- (G1) indivíduos com a forma indeterminada da doença de Chagas e sem dislipidemia;
- (G2) – indivíduos com a forma indeterminada da doença de Chagas com dislipidemia;
- (G3) - indivíduos não portadores da Doença de Chagas sem dislipidemia;
- (G4) – indivíduos não portadores da Doença de Chagas com dislipidemia.

O grupo controle foi constituído de indivíduos de ambos os sexos com sorologia negativa para doença de Chagas.

Foram excluídos: gestantes; usuários de drogas ilícitas; pacientes portadores de hipotireoidismo, síndrome nefrótica, insuficiência renal crônica, hepatopatia colestáticas crônicas, síndrome de Cushing e outras co-infecções (imunossupressoras) ou que abandonem o acompanhamento durante o estudo.

O estudo foi realizado em dois momentos distintos: M1 e M2. No momento M1 todos os indivíduos de G1, G2, G3 e G4 fizeram todas as análises e no momento M2, que ocorreu entre 6 meses e 1 ano após M1, os indivíduos de G1 e G2 repetiram todos os exames realizados em M1.

Para a avaliação do estado nutricional e composição corporal foram mensuradas as seguintes medidas corporais: peso (Kg), estatura (m), índice de massa corpórea (IMC), circunferência de cintura (CC) e bioimpedância (BI). O peso foi obtido através da utilização de balança antropométrica digital, do tipo plataforma com precisão de 0,1 Kg, com o indivíduo descalço e com o mínimo de vestimentas; Para determinação da estatura utilizou-se haste móvel da balança antropométrica com precisão de 0,5 cm e a CC mensurada com fita métrica a qual foi aplicada firmemente ao redor da protuberância anterior máxima do abdômen usualmente no nível da cicatriz umbilical. Com relação ao valor da circunferência abdominal, este foi analisado conforme a classificação *National Cholesterol Education Program – Adult Panel III*, a qual classifica como valores de alto risco para doenças ateroscleróticas em homens > 102 cm e mulheres > 94 cm. A porcentagem de massa gorda foi obtida por meio do aparelho BIA-101Q *analyser* (RJL Systems Inc, Detroit, MI).

Para análise do perfil lipídico e glicêmico foram coletados 10mL de sangue venoso, após jejum de 12 horas, com orientação de não ingerir bebida alcoólica e não praticar exercícios físicos na véspera da coleta. A análise foi realizada com kit Johnson & Johnson (*Ortho Clinical Diagnostics*), metodologia de química seca e auto-analisador Vitros 750.

Foram realizadas dosagens das seguintes citocinas: adiponectina (DRP300), Leptina (DLP00), TNF- α (DTA00C), IFN- γ (DIF50), TGF- β (DB100B), IL-10 (D1000B) todas do fabricante (R&D Systems). Também foi realizada a dosagem de óxido nítrico (780001) do fabricante Cayman.

O princípio imunológico dos testes utilizados para dosagem das citocinas baseia-se na técnica do imunoenensaio enzimático sanduiche quantitativo. Nessa técnica um anticorpo monoclonal específico para a citocina em questão está fixado na microplaca onde foram pipetados padrões e amostras e as placas com os soros foram incubadas a temperatura ambiente segundo instruções do fabricante. Toda a citocina presente no soro se ligou ao anticorpo previamente imobilizado e as substâncias não ligadas foram retiradas por seções de lavagens seriadas. Em seguida foi adicionado um anticorpo ligado a uma enzima específica para a citocina em questão e, após incubação nova seção de lavagem seriada foi realizada. Para possibilitar a leitura foi adicionada uma solução substrato que possibilitou visualização de cor na reação e, incubação a temperatura ambiente foi adicionada

uma solução de parada e a intensidade da cor foi medida por espectrofotômetro a 540nm.

A dosagem do óxido nítrico foi baseada no método de dosagem de concentração de nitrato/nitrito. A técnica se baseia em dois passos: (1) conversão de nitrato em nitrito utilizando a enzima nitrato redutase e (2) adição dos reagentes e Griess que promove a produção de coloração e permite a leitura em espectrofotômetro a 540nm.

Análise estatística

Para análise do perfil glicêmico e lipídico para os quatro grupos foram realizadas medidas repetidas (ANOVA ou gama) seguido de testes de Tukey (no caso da ANOVA) e de Wald (para distribuição gama). Para análise das interrelações de adipocitocinas e variáveis metabólicas foram feitas correlações.

Em todos os testes foi considerado o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente. Todas as análises foram feitas através do programa SAS for Windows, v.9.2.

RESULTADOS

Foram coletadas amostras de sangue periférico de 95 indivíduos portadores da doença de Chagas de ambos os sexos e diferentes faixas etárias. Foram excluídos no decorrer do estudo 35 pacientes sendo que 4 evoluíram para a forma sintomática (02 para a forma cardíaca e 02 para a forma digestiva) e 31 não retornaram em duas consultas consecutivas. Dentre os 60 pacientes avaliados nos dois momentos do estudo 17 foram classificados no grupo G1 e 43 em G2. Os grupos controles G3 e G4 foram compostos por 26 indivíduos sendo 9 do grupo G3 e 17 de G2.

A tabela 1 ilustra as médias das variáveis metabólicas considerando os grupos e os momentos. A única variável que apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos G1 e G2 foi o colesterol total. Apesar da escolha dos pacientes terem ocorrido aleatoriamente, os grupos foram homogêneos tanto no perfil lipídico, glicêmico e antropométrico. Entre os grupos controles houve diferença significativa entre glicemia ($p=0,04$) e marginalmente significativa para circunferência de cintura ($p= 0,05$), sendo esses valores superiores no grupo G4.

Tabela 1 – Descrição das medias das variáveis metabólicas estratificada por grupos e momentos

| | | M1 | M2 |
|-------------------------------|----|-----------|-----------|
| Glicemia (mg/dL) | G1 | 87,28 | 92,41 |
| | G2 | 96,68 | 98,30 |
| | G3 | 85,38 | _____ |
| | G4 | 109,94 | _____ |
| CT (mg/dL) | G1 | 176,47 | 168,67 |
| | G2 | 218,01 | 215,24 |
| | G3 | 188,38 | _____ |
| | G4 | 219,00 | _____ |
| HDL (mg/dL) | G1 | 59,07 | 52,65 |
| | G2 | 47,86 | 48,86 |
| | G3 | 58,38 | _____ |
| | G4 | 42,47 | _____ |
| TGT (mg/dL) | G1 | 91,56 | 102,56 |
| | G2 | 196,51 | 176,93 |
| | G3 | 106,25 | _____ |
| | G4 | 232,64 | _____ |
| IMC (Kg/m²) | G1 | 28,31 | 29,39 |
| | G2 | 30,26 | 29,58 |
| | G3 | 25,53 | _____ |
| | G4 | 28,67 | _____ |
| CC (cm) | G1 | 97,67 | 100,46 |
| | G2 | 102,42 | 100,53 |
| | G3 | 85,00 | _____ |
| | G4 | 101,43 | _____ |
| MG (%) | G1 | 31,69 | 35,08 |
| | G2 | 33,83 | 33,51 |
| | G3 | 25,26 | _____ |
| | G4 | 33,20 | _____ |

Colesterol total (CT), *High Density Lipoproteins* (HDL), Triglicerídeos (TGT), índice de massa corpórea (IMC), circunferência de cintura (CC), massa gorda (MG). $p < 0,05$ – valores estatisticamente significantes de CT entre G1 e G2 tanto no momento 1 quanto momento 2, respectivamente $p = 0,0001$ e $p < 0,0001$. Diferença estatística entre os grupos controle G3 e G4 nas variáveis circunferência de cintura ($p = 0,0536$) e glicemia ($p = 0,0429$). M1 – momento inicial do estudo; M2 – 6 a 12 meses após momento 1,

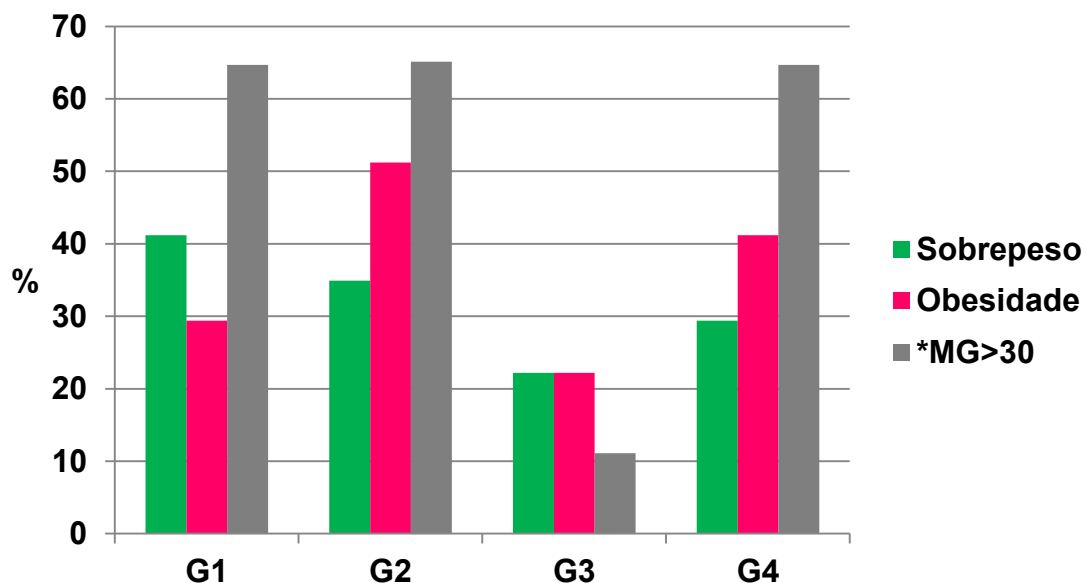
Tabela 2 - Estatística dos níveis séricos médios do perfil lipídico, glicêmico e antropométrico de portadores da forma indeterminada da doença de Chagas e seus controles

| Hipótese | Diferença entre G1 e G2 no momento M1 | | Diferença entre G1 e G3 no momento M1 | | Diferença entre G2 e G4 no momento M1 | |
|-------------------------------|---------------------------------------|--------|---------------------------------------|-------|---------------------------------------|-------|
| | | | | | | |
| Glicemia (mg/dL) | 0,07 | G1=G2 | 0,80 | G1=G3 | 0,22 | G2=G4 |
| CT (mg/dL) | 0.0001 | G2>G1* | 0,94 | G1=G3 | 1,00 | G2=G4 |
| HDL (mg/dL) | 0,10 | G1=G2 | 1,00 | G1=G3 | 0,79 | G2=G4 |
| IMC (Kg/m²) | 0,69 | G1=G2 | 0,76 | G1=G3 | 0,85 | G2=G4 |
| CC (cm) | 0,78 | G1=G2 | 0,21 | G1=G3 | 0,99 | G2=G4 |
| MG (%) | 0,89 | G1=G2 | 0,29 | G1=G3 | 0,99 | G2=G4 |

Colesterol total (CT), *High Density Lipoproteins* (HDL), índice de massa corpórea (IMC), circunferência de cintura (CC), massa gorda (MG).

*p<0,05

Figura 1 – Incidência de sobrepeso e obesidades entre os grupos de estudo e grupos controle em M1



* Massa gorda (MG)

Tabela 3 – Descrição das médias das citocinas e óxido nítrico estratificada por grupos e momentos

| | | M1 | M2 |
|-----------------------------|----|-----------|-----------|
| Adiponectina (µg/mL) | G1 | 42,92 | 47,50 |
| | G2 | 36,23* | 44,80 |
| | G3 | 15,22 | _____ |
| | G4 | 1,85 | _____ |
| Leptina (ng/mL) | G1 | 32,7 | 38,6 |
| | G2 | 47,8 | 41,1 |
| | G3 | 70,1 | _____ |
| | G4 | 56,6 | _____ |
| TNF-α (pg/mL) | G1 | 0,41 | 0,71 |
| | G2 | 0,24* | 0,32 |
| | G3 | 0,24 | _____ |
| | G4 | 0,22 | _____ |
| IFN-γ (pg/mL) | G1 | 164,90* | 358,19 |
| | G2 | 335,49 | 335,39 |
| | G3 | 2,14 | _____ |
| | G4 | 1,74 | _____ |
| IL-10 (pg/mL) | G1 | 36,15* | 12,20 |
| | G2 | 7,83 | 2,29 |
| | G3 | 0,21 | _____ |
| | G4 | 0,22 | _____ |
| TGF-β (ng/mL) | G1 | 22,9 | 19,5 |
| | G2 | 16,8 | 15,3 |
| | G3 | 23,5 | _____ |
| | G4 | 26,7 | _____ |
| NO (µM) | G1 | 6,67* | 10,74 |
| | G2 | 10,74* | 6,39 |
| | G3 | 5,58 | _____ |
| | G4 | 6,56 | _____ |

* p<0,05.

Tabela 4 - Correlação entre adiponectina com as variáveis IMC, HDL, Triglicerídeos, glicemia, percentual de massa gorda e leptina estratificada por grupos

| | G1 | G2 | G3 | G4 |
|-------------------------------|------------------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|
| Glicemia (mg/dL) | 0,35754 (p=0,03) | -0,01638 (p=0,8) | -0,16436 (p=0,6) | -0,21062 (p=0,4) |
| HDL (mg/dL) | -0,46274 (p=0,005) | 0,18951 (p=0,09) | -0,00244 (p=0,9) | -0,40597 (p=0,1) |
| TGT (mg/dL) | 0,32812 (p=0,05) | 0,14706 (p=0,1) | 0,40646 (p=0,3) | -0,14730 (p=0,6) |
| MG (%) | -0,23251 (p=0,1) | -0,08208 (p=0,4) | 0,68539 (p=0,06) | 0,54053 (p=0,03) |
| IMC (Kg/m²) | -0,24749 (p=0,1) | -0,09262 (p=0,4) | 0,32249 (p=0,4) | 0,24502 (p=0,3) |
| Leptina (pg/mL) | -0,00165 (p=0,9) | -0,10272 (p=0,3) | 0,45345 (p=0,2) | -0,03650 (p=0,8) |

Colesterol total (CT), *High Density Lipoproteins* (HDL), Triglicerídeos (TGT), índice de massa corpórea (IMC), circunferência de cintura (CC), massa gorda (MG).

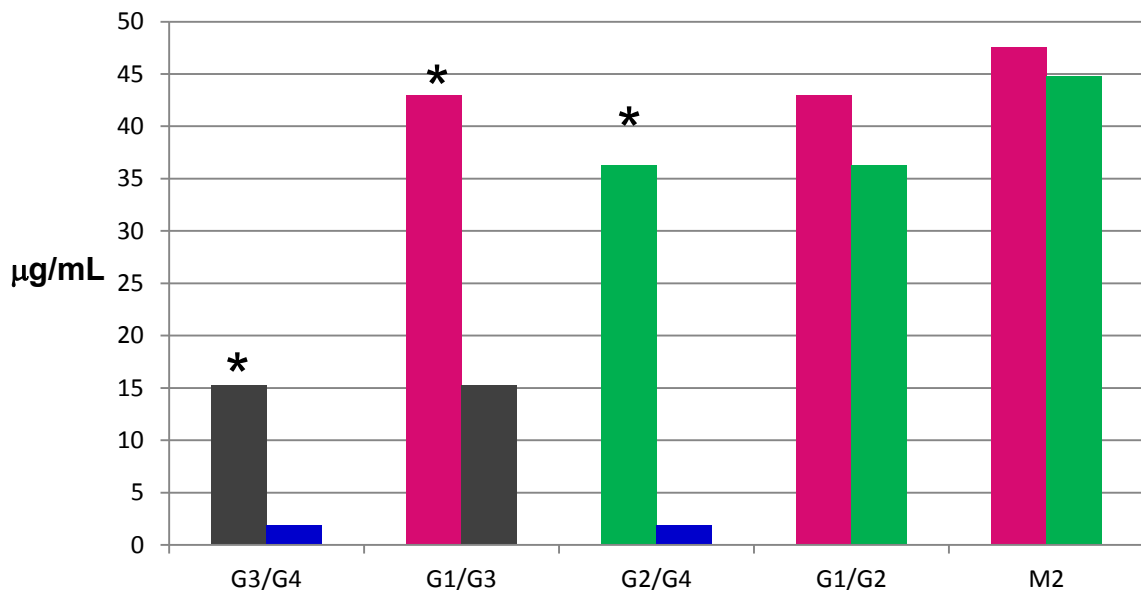
A tabela 2 ilustra uma correlação entre os grupos de estudo (G1 e G2) e entre esses e seus controles (G1/G3 e G2/G4) em M1 em relação as variáveis perfil glicêmico, lipídico e antropométrico ressaltando valores com significância estatística

O figura 1 apresenta a classificação do estado nutricional dos participantes da pesquisa (grupos de estudo e controles). Quando comparado apenas o índice de massa corpórea (IMC) não houve diferença estatística entre grupos de estudo (G1/G2 – p=0,7), grupos controles (G3/G4 – p=0,7) e entre grupos de estudo e seus controles (G1/G3 – p=0,7 e G2/G4 – p=0,8). A porcentagem de massa gorda foi alta em todos os grupos, exceto G3 (não portador da doença de Chagas e sem dislipidemia). A média dessa variável nos grupos foi de : G1 – 31,7±1,7; G2 – 33,8±1,1; G3- 25,3±2,5 e G4 – 33,2±1,8.

A hipertensão arterial sistêmica foi observada em 35,3% dos indivíduos de G1; 44,2% G2; 11,1% G3 e 29,4% G4. Segundo o critério estabelecido pelo NCEP-ATP III 26 indivíduos de G2 (60,5%) e 11 de G4 (64,7%) apresentavam síndrome metabólica demonstrando que essa população apresenta risco elevado de desenvolver doença cardiovascular mesmo que não tenham outras doenças de base.

A tabela 3 ilustra as médias obtidas das citocinas e do óxido nítrico entre os grupos em M1 e M2. Pode-se observar que no grupo 1 (G1) houve aumento dos níveis plasmáticos de IFN- γ e óxido nítrico (NO) e redução de IL-10. No grupo 2 (G2) houve aumento significativo de adiponectina e TNF- α e redução de NO.

Figura 2 – Comparação dos níveis plasmáticos de adiponectina nos diferentes grupos e momentos



G1 (rosa) – DC sem dislipidemia; G2 (verde) DC com dislipidemia; G3 (cinza) controle sem dislipidemia; G4 (azul) controle com dislipidemia. * $p < 0,05$

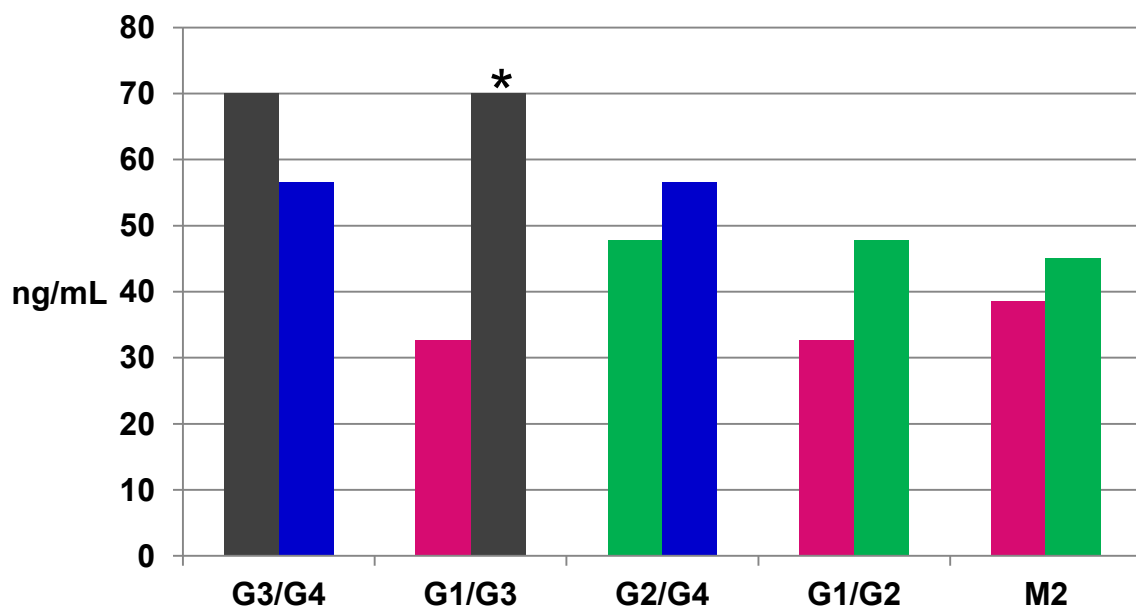
A figura 2 ilustra as médias de adiponectina nos diferentes grupos e momentos. Pode-se observar que, conforme o esperado, G3 apresenta níveis mais elevados dessa citocina quando comparado com G4, pois essa adipocitocina é inversamente proporcional a massa gorda. Também foi possível observar que os portadores da doença de Chagas (G1 e G2) apresentam níveis mais elevados de adiponectina quando comparados aos grupos controles (G3 e G4).

Entre os portadores da doença de Chagas (G1 e G2) não houve diferença significativa dos níveis séricos dessa citocina em M1 e M2, respectivamente 0,25 e 0,09, mas o mesmo não foi observado entre os controles G3 e G4 ($p < 0,0001$) e G1 e G3 (0,03). Quando comparamos os grupos de estudo G1 e G2 nos dois momentos (M1 e M2) pode-se observar que houve aumento significativo do nível sérico dessa citocina em G2 ($p = 0,03$).

Os níveis séricos de leptina podem ser observados na figura 3. Não houve diferença entre os níveis séricos dessa citocina entre G3 e G4 ($p = 0,4$), mas houve diferença significativa entre G1 e seu controle G3 ($p = 0,01$).

Adiponectina e leptina são frequentemente associadas a variáveis glicêmicas, lipídicas e antropométricas. A tabela 4 apresenta a correlação entre adiponectina e essas variáveis. É possível observar que, entre os indivíduos que participaram desse estudo, houve uma correlação negativa entre adiponectina e elevados níveis de glicemia ($p = 0,03$), triglicerídeos ($p = 0,005$) e redução de HDL ($p = 0,05$) em G1. A porcentagem de massa gorda (%MG) apresentou correlação positiva significativa em G4 ($p = 0,03$).

Figura 3 – Comparação dos níveis plasmáticos de leptina nos diferentes grupos e momentos



G1 (rosa) – DC sem dislipidemia; G2 (verde) DC com dislipidemia; G3 (cinza) controle sem dislipidemia; G4 (azul) controle com dislipidemia. * $p < 0,05$

A tabela 5 ilustra a correlação entre leptina e as variáveis glicêmicas, lipídicas e antropométricas com correlação positiva entre %MG e IMC tanto em G1 ($p=0,01$ e $p=0,0002$) quanto em G2 ($p=0,0001$ e $p=0,001$).

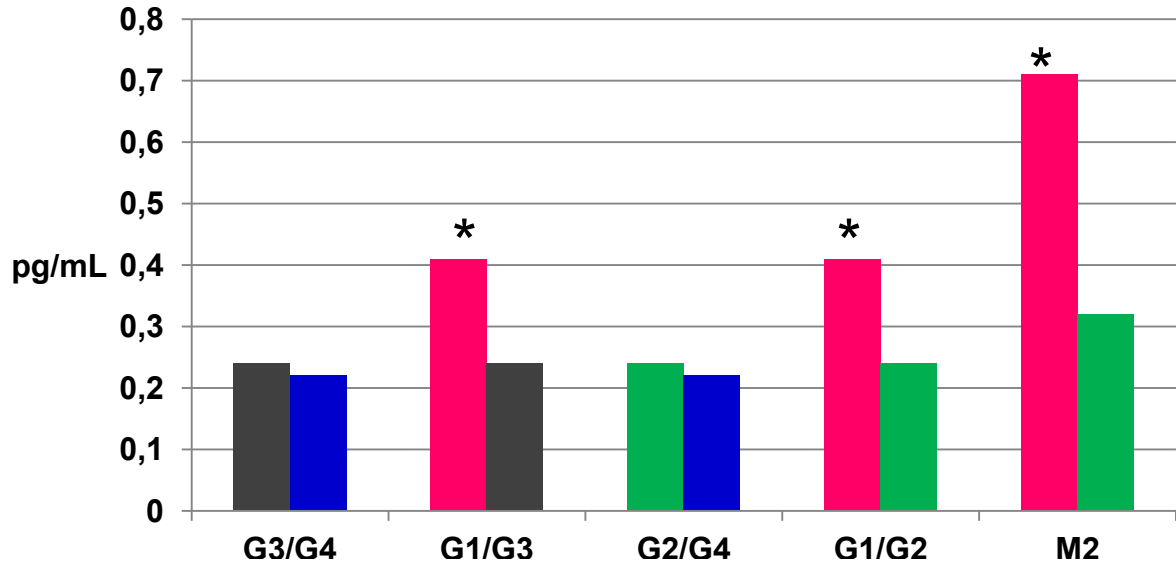
Tabela 5 - Correlação entre leptina com as variáveis IMC, HDL, Triglicerídeos, glicemia, percentual de massa gorda e leptina estratificada por grupos

| | G1 | G2 | G3 | G4 |
|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| Glicemia (mg/dL) | 0,09775 ($p=0,5$) | 0,06778 ($p=0,5$) | -0,71946 ($p=0,04$) | -0,34883 ($p=0,1$) |
| HDL (mg/dL) | -0,00221 ($p=0,9$) | 0,31867 ($p=0,003$) | 0,35810 ($p=0,3$) | 0,28827 ($p=0,2$) |
| TGT (mg/dL) | 0,26162 ($p=0,1$) | -0,15366 ($p=0,1$) | -0,24789 ($p=0,5$) | -0,28724 ($p=0,3$) |
| MG (%) | 0,42415 ($p=0,01$) | 0,40776 ($p=0,0001$) | 0,56060 ($p=0,1$) | -0,01564 ($p=0,9$) |
| IMC (Kg/m²) | 0,59935 ($p=0,0002$) | 0,35011 ($p=0,001$) | 0,15810 ($p=0,7$) | 0,19515 ($p=0,4$) |

Os níveis séricos de Fator de Necrose Tumoral – alfa (TNF- α) foram similares entre os grupos controles (G3 e G4 – $p=0,1$), mas a diferença estatística entre G1 e G2 foi significativa em M1 e M2, respectivamente $p=0,001$ e $p=0,01$. Quando comparado G1 e seu controle G3 observa-se que houve aumento significativo entre portadores da doença de Chagas ($p=0,003$) sem dislipidemia (Figura 4).

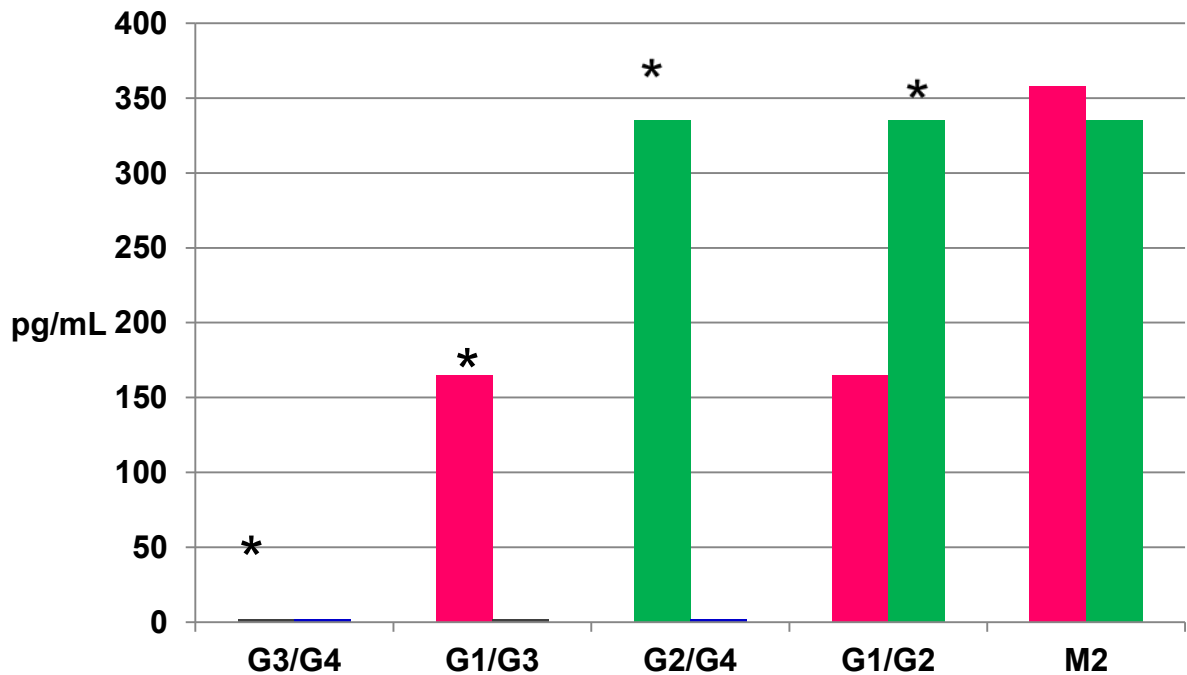
A citocina pró-inflamatória Interferon-gama (IFN- γ) foi a que apresentou maiores diferenças entre grupos e momentos (figura 5). Apesar dos níveis séricos nos controles (G3 e G4) serem extremamente reduzidos em relação aos grupos de estudo (G1 e G2) houve diferença estatística entre eles ($p=0,03$). Os portadores de doença de Chagas sem dislipidemia apresentaram níveis mais elevados dessa citocina quando comparados ao grupo com dislipidemia em M1 ($p<0,0001$). A quantidade dessa citocina também foi elevada em G1 quando comparada a G3 ($p<0,0001$) e quando G2 foi comparado com G4 ($p<0,0001$).

Figura 4 – Comparação dos níveis plasmáticos de TNF- α nos diferentes grupos e momentos



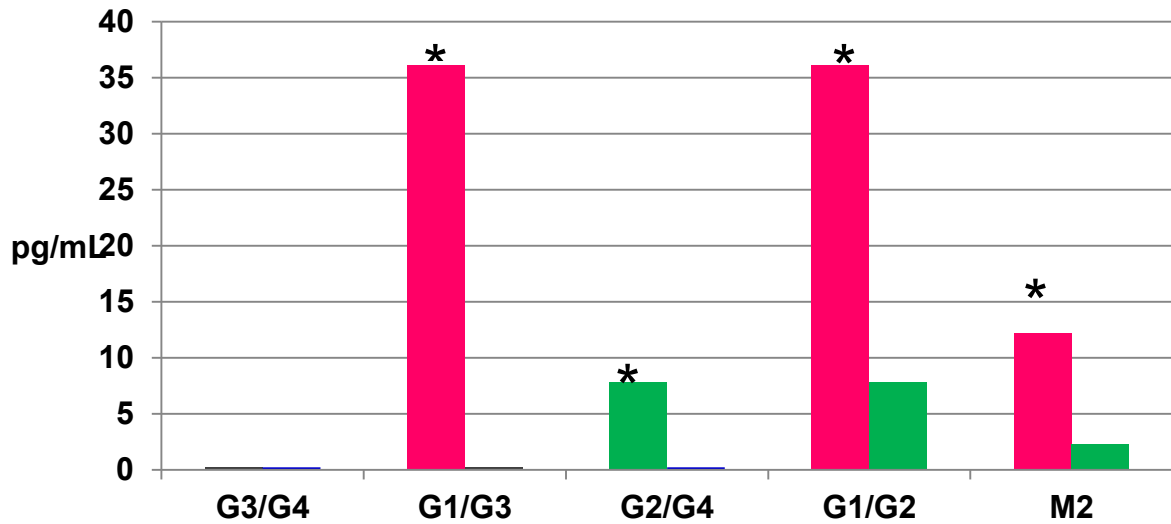
G1 (rosa) – DC sem dislipidemia; G2 (verde) DC com dislipidemia; G3 (cinza) controle sem dislipidemia; G4 (azul) controle com dislipidemia. * $p < 0,05$

Figura 5 – Comparação dos níveis plasmáticos de IFN- γ nos diferentes grupos e momentos



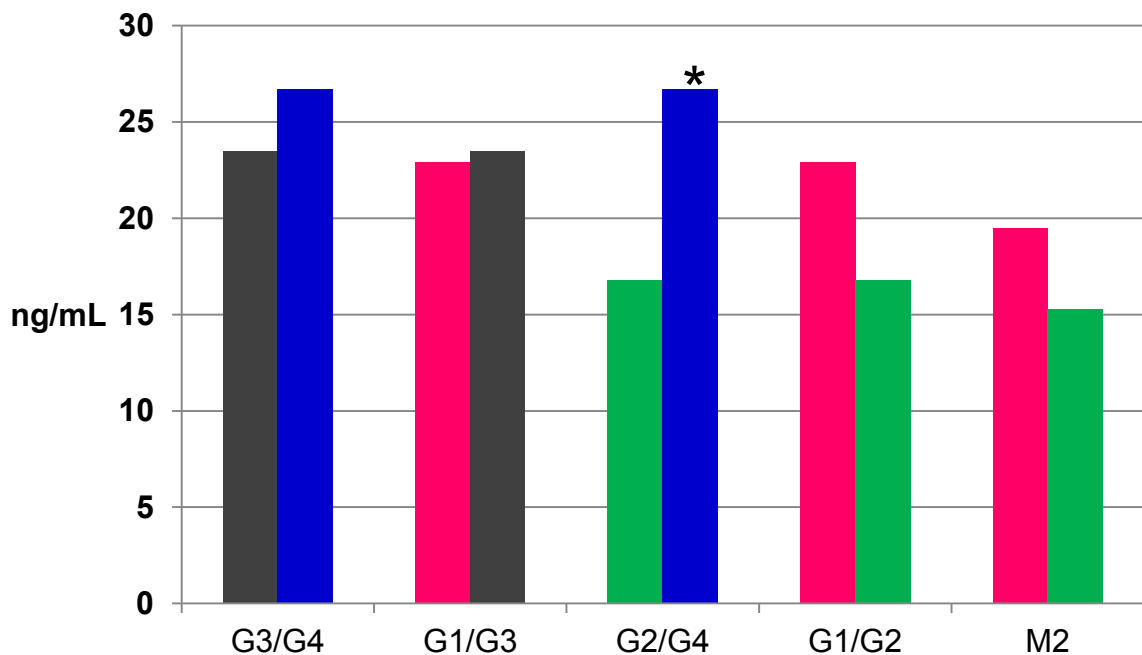
G1 (rosa) – DC sem dislipidemia; G2 (verde) DC com dislipidemia; G3 (cinza) controle sem dislipidemia; G4 (azul) controle com dislipidemia. * $p < 0,05$

Figura 6 – Comparação dos níveis plasmáticos de IL-10 nos diferentes grupos e momentos



G1 (rosa) – DC sem dislipidemia; G2 (verde) DC com dislipidemia; G3 (cinza) controle sem dislipidemia; G4 (azul) controle com dislipidemia. * $p < 0,05$

Figura 7 – Comparação dos níveis plasmáticos de TGF- β nos diferentes grupos e momentos

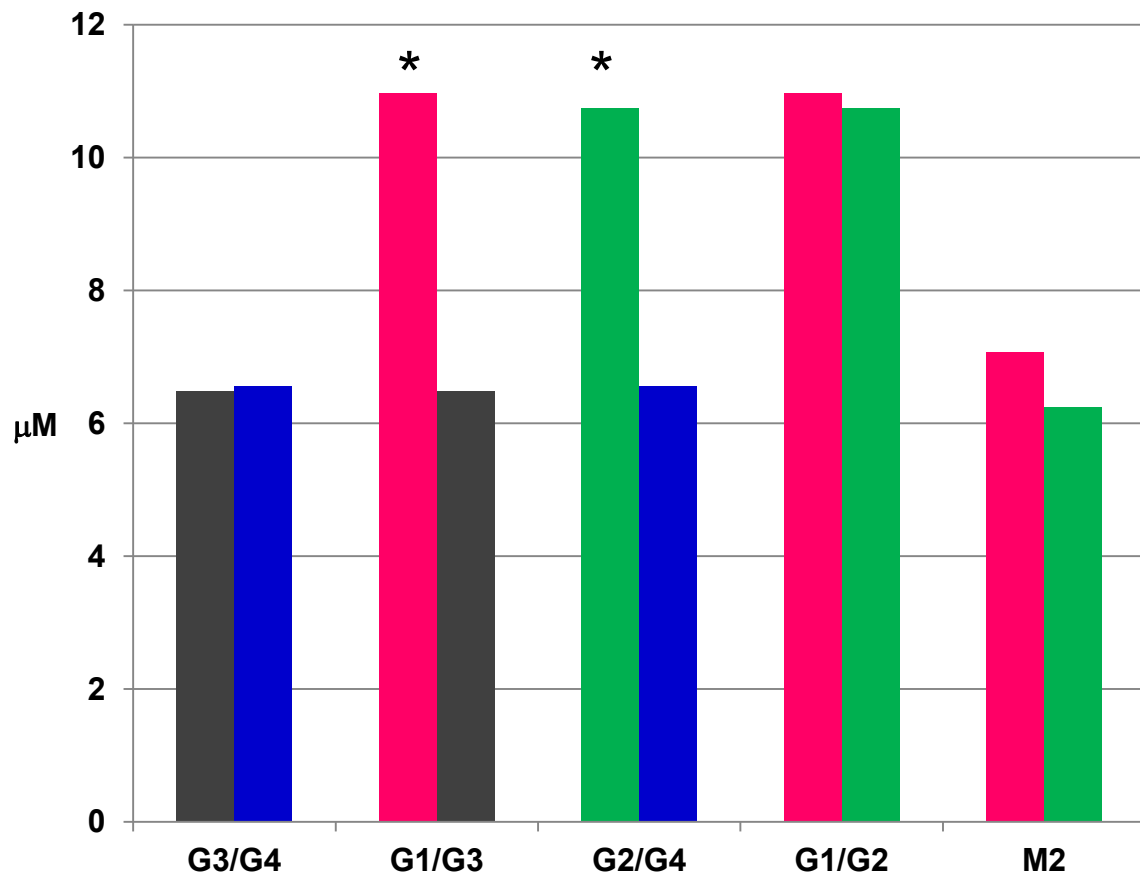


G1 (rosa) – DC sem dislipidemia; G2 (verde) DC com dislipidemia; G3 (cinza) controle sem dislipidemia; G4 (azul) controle com dislipidemia. * $p < 0,05$

O Fator de Crescimento Transformador – beta (TGF- β) mostrou-se nível semelhante entre os grupos controles, mas quando comparado grupos de estudo e grupos controle observou-se diferença entre G2 e G4 ($p=0,0082$), sendo que o grupo de estudo apresentou menor concentração dessa citocina. Na figura 7 é possível observar que tanto em G1 quanto em G2 houve redução de TGF- β entre M1 e M2.

Em relação ao Óxido Nítrico (NO) pode-se observar que está presente em concentrações reduzidas quando comparado aos portadores da doença de Chagas. Também foi observado que tanto G1 quanto G2 apresentaram queda na concentração dessa substância em M2, respectivamente $p=0,0004$ e $p<0.0001$. Quando comparado a relação G1/G3 e G2/G4 observou-se significância, respectivamente $p=0,001$ e $p<0,0001$ (figura 8).

Figura 8 – Comparação dos níveis plasmáticos de NO nos diferentes grupos e momentos



G1 (rosa) – DC sem dislipidemia; G2 (verde) DC com dislipidemia; G3 (cinza) controle sem dislipidemia; G4 (azul) controle com dislipidemia. * $p<0,05$

Tabela 6 - Estatística dos níveis séricos das citocinas e NO em M1 e M2 de portadores da forma indeterminada da doença de Chagas e seus controles

| | M1 | | | M2 | |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | G3/G4 | G1/G2 | G1/G3 | G2/G4 | G1/G2 |
| Adiponectina | G3>G4 | G1=G2 | G1>G3 | G2>G4 | G1=G2 |
| Leptina | G3=G4 | G1=G2 | G1<G3 | G2=G4 | G1=G2 |
| TNF-α | G3=G4 | G1>G2 | G1>G3 | G2=G4 | G1>G2 |
| IFN- γ | G3>G4 | G1<G2 | G1>G3 | G2>G4 | G1=G2 |
| IL-10 | G3=G4 | G1>G2 | G1>G3 | G2>G4 | G1>G2 |
| TGF- β | G3=G4 | G1=G2 | G1=G3 | G2<G4 | G1=G2 |
| NO | G3=G4 | G1=G2 | G1>G3 | G2>G4 | G1=G2 |

DISCUSSÃO

A prevalência da doença de Chagas no Brasil tem sofrido constante redução desde a década de 70 devido ao grande empenho das autoridades de saúde brasileiras e também aos programas conjuntos realizados com outros países latino-americanos e, sendo assim, a ocorrência de casos agudos no país foi controlada permanecendo então, grande número de indivíduos na fase crônica da doença (DIAS, 2009).

Segundo Marin-Neto et al (2002) e Andrade (2005) a forma indeterminada da doença de Chagas é a mais frequente e proeminente de todas as formas e, apesar de sua classificação ser bem definida sua patogenia ainda não foi totalmente esclarecida. Segundo o mesmo autor muitos indivíduos portadores da forma indeterminada apresentam lesões inflamatórias focais discretas que não podem ser detectadas pelos exames convencionais e há poucos dados sobre a repercussão funcional da miocardite focal e se essas são cumulativas ou não.

Independente de haver ou não alterações cardiológicas discretas em chagásicos indeterminados, é bem esclarecido a importância de alterações metabólicas como a hipertensão arterial sistêmica (HAS), hiperglicemia e a dislipidemia no desenvolvimento de doenças cardiovasculares. As alterações

metabólicas podem ter origem genética ou ambiental, mas a última tem maior impacto na sociedade atual.

No presente estudo a HAS foi correlacionada positivamente com sobrepeso/obesidade e dislipidemia. Esses resultados corroboram com Leroith (2012) que afirma que além da HAS, as alterações no perfil antropométrico e lipídico estão associados com hiperglicemia e resistência a insulina. A relação entre hipertensão e danos ao tecido cardíaco é bem conhecida e a associação com alterações metabólicas como a dislipidemia potencializam seu efeito mesmo que não haja outras patologias envolvidas como a doença de Chagas.

Devido ao curto período de tempo do presente estudo, o perfil metabólico dos indivíduos dos participantes, não sofreu variações significativas entre os dois momentos de estudo (M1 e M2). Apenas na variável colesterol total houve diferença estatisticamente significativa entre G1 e G2, conforme esperado (tabela 1 e 2).

Conforme mencionado anteriormente, as variáveis metabólicas sofrem grande influência de fatores ambientais e comportamentais e, nas últimas três décadas as mudanças no estilo de vida favoreceram o consumo de alimentos industrializados com alto teor de gorduras e açúcares, impulsionando a ocorrência de obesidade, dislipidemias, hipertensão arterial sistêmica e hiperglicemias possibilitando assim, o desenvolvimento da síndrome metabólica. Essa síndrome é caracterizada por pelo menos três das seguintes características: aumento da circunferência abdominal (CC), aumento de triglicérides, redução de HDL, hiperglicemia e hipertensão arterial sistêmica (NCEP-ATP III, 2005).

A população chagásica que participou desse estudo apresentou alto índice de sobrepeso/obesidade sendo que em G1 (sem dislipidemia) e G2 (com dislipidemia) houve 70,6% e 86,0%, respectivamente (figura 1). Também foi observado alto percentual de massa gorda (>30%) em G1 (64,7%) e G2 (65,1%). Segundo Lourenzo et al (2007), o percentual de massa gorda também é indicativo de risco de síndrome metabólica, independente da classificação antropométrica e, relatam que ao avaliar 60 mulheres entre 20 e 35 anos, observaram que mesmo as eutróficas poderiam apresentar excesso de massa gorda e as denominou de “obesas com peso normal”. No presente estudo também foram observados indivíduos “obesos com peso normal” sugerindo que uma parte dos indivíduos chagásicos eutróficos apresentava maior risco de desenvolver doença cardiovascular, independente da doença de Chagas.

Os fatores que conduzem a evolução da doença de Chagas para a forma sintomática ainda são obscuros e os estudos sobre aspectos metabólicos em portadores do parasita são, em sua maioria, realizados em indivíduos que já apresentam clínica da forma cardíaca da doença. Nesse sentido, o presente estudo salienta a importância dessas variáveis na população chagásica indeterminada.

A gordura visceral, principal componente de risco de doença cardiovascular e encontrada particularmente na região abdominal, foi observada em todos os grupos, mas nos portadores da doença de Chagas com dislipidemia (G2) e nos seus controles (G4) continham mais de 50% dos indivíduos com aumento de circunferência de cintura, sinalizando mais um fator de risco nesses indivíduos. Diversos estudos apontam a circunferência de cintura como forte fator relacionado a distúrbios metabólicos. Os principais tipos de dislipidemia encontrados nesse trabalho foram a hipertrigliceridemia e a redução do HDL-colesterol o que corrobora com os demais estudos que correlacionam essas alterações lipídicas com aumento da circunferência da cintura (REZENDE et al, 2006; BARBOSA et al, 2006; ROSENBAUM, et al, 2012).

Cabe ressaltar que o aumento do tecido adiposo, particularmente o tecido visceral é responsável por duas importantes alterações metabólicas: (1) intensa atividade lipolítica, liberando grandes quantidades de ácidos graxos livres na circulação porta e sistêmica e como resultado há uma diminuição da captação hepática da insulina, podendo causar hiperinsulinemia sistêmica (SIQUEIRA et al, 2006; REZENDE et al, 2006) e (2) supressão da liberação de VLDL (lipoproteínas de densidade muito baixa) pelo fígado, sendo essas partículas ricas em triglicerídeos que geram uma cascata de eventos que culminam na redução do HDL (High Density Lipoproteins) e aumento do LDL (Low Density Lipoproteins), aumentando o risco de eventos cardiovasculares (HALCOX & QUYYUMI, 2005; RIBEIRO FILHO et al, 2006; ROSENBAUM et al, 2012).

As consequências do aumento de gordura visceral foram percebidas nos portadores da doença de Chagas, pois dentre todos os indivíduos que participaram do presente estudo mais de 70% (43/60) apresentavam dislipidemia, com maior incidência de hipertrigliceridemia e redução de HDL.

O aumento de gordura corporal é particularmente importante aos portadores da forma indeterminada da DC, pois estudos têm apontado que o tecido adiposo também funciona como um reservatório para o *Trypanosoma cruzi*, sendo assim

responsável pelo aumento da carga parasitária, influxo de macrófagos nos adipócitos, e manutenção de baixo grau de inflamação crônica persistente semelhante a encontrada em obesos mórbidos (COMBS et al, 2005; NAGAJYOTHI et al, 2012).

Segundo Tanowitz et al (2011) em casos de imunossupressão ou estados lipotróficos o adipócito sofre lipólise com conseqüente aumento de ácidos graxos no tecido adiposo conduzindo a um aumento do infiltrado de células inflamatórias, macrófagos e aumento de adipocitocinas inflamatórias. Outros autores também relatam que há um desequilíbrio no processo de regulação entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias aumentando a chances de dano tecidual ao indivíduo. Deste modo pode-se afirmar que os indivíduos chagásicos estudados, mesmo aqueles que apresentam IMC normal, mas com porcentagem de massa gorda acima de 30% podem estar contribuindo para a evolução da doença para a fase sintomática (NAGAJYOTHI et al, 2009a; NAGAJYOTHI et al, 2009b; FERREIRA et al, 2011).

Cabe salientar a importância do sobrepeso/obesidade observado nos indivíduos, pois além da influência no perfil endocrinológico também pode ocorrer alterações imunológicas. O tecido adiposo não é apenas um reservatório energético, mas também desempenha funções imunológicas, responsáveis pela liberação de diversas citocinas e, senso assim, a obesidade contribui para um estado pró-inflamatório e conseqüente aumento a suscetibilidade a doenças cardiovasculares, aterosclerose, hipertensão arterial sistêmica, resistência a insulina e eventos trombóticos. Dentre as citocinas produzidas, as adiponectinas, leptinas, interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral- alfa (TNF- α) são particularmente importantes por estarem ligados ao equilíbrio energético, estresse oxidativo e ao controle da resposta a insulina (COSTA & DUARTE, 2006; IKEOKA et al, 2010; FALOIA et al, 2012; CHEN et al, 2012).

A adiponectina é uma citocina anti-inflamatória, anti-apoptótica e anti-hipertrófica que está intimamente relacionada a regulação do metabolismo da glicose e proteção contra doenças cardiovasculares. Ao contrário da maioria das citocinas produzidas por adipócitos, a adiponectina apresenta níveis séricos inversamente proporcionais a massa gorda do indivíduo (COSTA & DUARTE, 2006; LOFONTAN & VIGUERIE, 2006; GIANNESI, MALTINI, DEL RY, 2007; STOFKOVA, 2009; SCHUTTE et al, 2010; DING et al 2012).

Em relação à correlação entre adiponectina e variáveis antropométricas, perfil lipídico e leptina foram obtidos dados intrigantes. Entre os portadores da doença de Chagas sem dislipidemia (G1) não foi observada correlação positiva com HDL e negativa com triglicérides. Esses resultados devem ser melhor investigados com quantidade maior de indivíduos portadores de doença de Chagas sem dislipidemia.

Os níveis séricos de adiponectina nos indivíduos controle sem e com dislipidemia não demonstraram relação inversamente proporcional com essa citocina com massa gorda. Esses dados divergem com a revisão de Izaldi, Farabad e Azadbakht (2013) no qual foram analisados 25 trabalhos científicos que constataram a correlação negativa entre adiponectina e altos níveis de triglicérides e reduzidos valores de HDL, porém nesses estudos não havia correlação entre variáveis metabólicas e doença de Chagas. Apesar dos portadores da doença de Chagas sem dislipidemia apresentarem níveis levemente elevados de adiponectina, em relação aos portadores da doença com dislipidemia, não houve significância estatística sugerindo que a presença do parasita é determinante nos elevados níveis séricos de adiponectina.

Segundo Nagajyothi et al (2009a) há redução do nível sérico de adiponectina na fase aguda da doença de Chagas possivelmente relacionada a infecção dos adipócitos e consequente danos a síntese de proteínas dessas células e, se esse processo persistir, perpetua-se o fenótipo inflamatório e contribui para a cardiopatia chagásica. Os indivíduos chagásicos com e sem dislipidemia apresentaram quantidades de adiponectina plasmática elevadas quando comparadas com seus controles sugerindo que, apesar dos distúrbios metabólicos observados nos mesmos, essa proteína possa estar conferindo proteção a danos cardiológicos e uma possível transição para a fase sintomática (forma cardíaca).

A leptina é uma proteína produzida principalmente por adipócitos e seu nível plasmático é proporcional a porcentagem de massa gorda do indivíduo (COJACARU et al, 2013). Essa proteína está relacionada a regulação da saciedade, ao metabolismo energético, redução da estratificação em triacilglicérides, estresse oxidativo e remodelamento cardiovascular (FERNANDES et al, 2007; PAZ-FILHO et al, 2009). A leptina também está envolvida no perfil imunológico do indivíduo. Altos níveis plasmáticos estimulam a produção de TNF- α , IFN- γ e espécies reativas de oxigênio, assim como reduz TGF- β (COJACARU et al (2013). Os resultados encontrados corroboram com a afirmação acima.

Segundo Carter et al (2013) a remodelação da distribuição do tecido adiposo ocorre juntamente com o aumento da idade (após 40 anos) e, nesse processo há redução de gordura periférica e aumento da visceral, conduzindo a lipólise e aumento de triglicerídeos circulantes. A leptina é produzida principalmente pelo tecido subcutâneo e esse remodelamento promove uma condição denominada leptina-resistente no qual o indivíduo pode desenvolver intolerância a processos catabólicos.

Os portadores da doença de Chagas que participaram desse estudo estão na fase de remodelamento do tecido adiposo e, nesse sentido, além das alterações do perfil lipídico e antropométrico também estão mais suscetíveis as mudanças no perfil imunológico já que produzirão mais citocinas pró-inflamatórias o que, em condições de desequilíbrios da resposta Th1 e Th2, pode favorecer a danos teciduais permanentes.

As correlações entre leptina e variáveis antropométricas, glicêmica e lipídica corroboram com as descritas anteriormente por outros autores que relatam correlação positiva entre aumento de massa gorda e nível sérico de leptina. Houve correlação parcial com o perfil lipídico (apenas HDL) e glicemia, concordando com os resultados de Feitosa et al (2007). Apenas a presença de dislipidemia interferiu na quantidade dessa adipocitocina circulante.

Outra citocina ligada ao tecido adiposo é fator de necrose tumoral- alfa (TNF- α). A maior parte do TNF- α é produzido por monócitos/macrófagos, mas quantidades menores também são produzidas adipócitos (BRADLEY, 2008). No presente estudo observou-se que não houve diferença nos níveis plasmáticos de TNF- α entre os grupos controles demonstrando que o tecido adiposo não interferiu na quantidade dessa citocina.

Segundo Prado et al (2009) e Tateya, Kim, Tamori (2013) o tecido adiposo produz quantidades relativamente grandes de TNF- α , mas apenas uma porção desse é derivado de células adiposas sendo a maior parte secretada por macrófagos infiltrados no tecido.

Nesse sentido, a presença do parasita pode ter interferido na produção dessa citocina, pois foi observado diferença estatística entre o grupo sem dislipidemia e seu controle. A elevada quantidade dos níveis séricos de TNF- α pode estar contribuindo para o controle da parasitemia já que esses indivíduos não demonstram

sinais de lesões que poderiam ser desencadeadas por citocinas pró-inflamatórias. Esses dados corroboram com aqueles observados por Rodrigues et al (2012) em seu estudo em 21 amostras de tecido cardíaco humano nas quais foram observadas altas concentrações de TNF- α e IFN- γ que foram significativamente mais elevadas em tecidos com falência cardíaca.

Segundo Cunha-Neto et al (2009) as células mononucleares de indivíduos portadores da forma indeterminada da doença de Chagas aumentam a produção de citocinas e conduzem ao aumento dos níveis plasmáticos de TNF- α e IFN- γ .

O IFN- γ , outra importante citocina inflamatória é produzida por diversas células, dentre elas os macrófagos e células dendríticas (COSTA et al, 2006). Os níveis séricos de IFN- γ foram extremamente baixos nos indivíduos controles, mas mesmo assim, os controles sem dislipidemia apresentaram maior quantidade que os que apresentavam dislipidemia, sugerindo que essa possa ter influência na produção dessa citocina. Entre os portadores da doença de Chagas os níveis séricos foram muito elevados e, apesar de ter ocorrido diferença significativa em chagásicos sem dislipidemia (G1) entre os momentos M1 e M2 o padrão geral sugere que essa citocina esteja atuando no controle da parasitemia.

Rodrigues et al (2012b) verificaram a eficácia do IFN- γ no controle da parasitemia de animais infectados com a cepa G (baixa virulenta) de *T. cruzi* e concluíram que essa é a principal citocina responsável pelo controle do parasita e que a fonte produção das mesmas são as células *natural killer*.

Em estudo desenvolvido por Melo et al (2012) com 20 pacientes portadores da forma indeterminada da doença de Chagas e 20 com a forma cardíaca observou-se alta expressão do gene para IFN- γ em pacientes com a forma indeterminada, sugerindo controle da parasitemia e alta expressão do gene para IL-10 em pacientes com a forma cardíaca.

A interleucina 10 (IL-10) e o Fator de Crescimento Transformador - β (TGF- β) são citocinas anti-inflamatórias importantes no controle da resposta imune contra os parasitas intracelulares como o *Trypanosoma cruzi* (FLORES-GARCIA et al 2011).

Os portadores da forma indeterminada da doença de Chagas que participaram desse estudo apresentaram níveis elevados de IL-10 quando comparado a seus controles o que sugere que essa interleucina esteja colaborando

com o controle da resposta pró-inflamatória (exercida por TNF- α e IFN- γ) para que o indivíduo continue sem apresentar sintomas.

Destaca-se que nos portadores da doença de Chagas sem dislipidemia, o aumento das citocinas TNF- α e IFN- γ entre M1 e M2 foram proporcionais a redução de IL-10 no mesmo período. Essa dinâmica de citocinas pode estar ocorrendo devido ao aumento da carga parasitária e, conseqüentemente há necessidade de aumento da resposta pró-inflamatória ou possa estar ocorrendo outros processos infecciosos que necessitam desse tipo de resposta.

Araújo et al (2011) avaliaram a expressão de CTLA-4 (*cytotoxic-T lymphocyte-associated-antigen*) em pacientes do Centro de Referência Ambulatorial para Doença de Chagas na Universidade Federal de Minas Gerais. Esse antígeno está expresso em células Treg (células T regulatórias) está associado com a produção de citocinas imunossupressoras como o IL-10 e TGF- β e nesse estudo foi observada correlação positiva entre CTLA-4 e IL-10 em pacientes portadores da forma indeterminada, mas o mesmo não ocorreu com aqueles que apresentavam a forma cardíaca.

O TGF- β é uma citocina anti-inflamatória produzida por células B e T e ativadas por macrófagos estimulados tendo função imunossupressora e regulatória da resposta imunológica (WAGHABI et al 2005; ABBAS et al, 2012). Entre os grupos controle não foi observada diferença estatística nos níveis séricos de TGF- β . Apesar da concentração dessa citocina ter sido ligeiramente superior nos controles com dislipidemia não há indícios de controle da resposta pró-inflamatória relacionada a dislipidemia já que os portadores de doença de Chagas apresentaram menor concentração da mesma.

O controle da carga parasitária do *T. cruzi* também é exercido pelo óxido nítrico (NO). Essa molécula é sintetizada por macrófagos, neutrófilos e células endoteliais e possui diversas funções entre elas a vasodilatação (favorecendo o controle da pressão sanguínea), inibição de agregação plaquetária, redução da aderência de leucócitos ao endotélio vascular, inibição de fatores de crescimento para suprimir a proliferação de células da musculatura lisa vascular e citotoxicidade mediada por macrófagos (CERQUEIRA & YOSHIDA, 2002; DUSSE, VIEIRA, CARVALHO, 2003; VIARO, CAPELLINI, FERREIRA, 2011).

O óxido nítrico (NO) teve participação importante, com níveis elevados, no início do presente estudo em relação aos controles e em M2 ambos apresentaram

níveis semelhantes aos controles, sugerindo que outras citocinas participam no controle da parasitemia evitando assim o dano tecidual.

Os resultados encontrados divergem do estudo de Pissetti et al (2009) no qual indivíduos controles apresentavam níveis plasmático significativamente elevados em relação a portadores da doença de Chagas, independente da forma clínica apresentada (indeterminada, cardíaca ou digestiva).

Segundo Gutierrez et al (2009) NO pode se comportar como uma molécula citotóxica ou citostática durante a infecção por *T. cruzi* e, ao mesmo tempo, pode modular a resposta imunológica agindo em conjunto do outras citocinas. O padrão apresentado nesse estudo sugere que o NO esteja atuando como molécula citostática já que os pacientes apresentam a forma indeterminada da doença.

Adiponectina e leptina, citocinas diretamente relacionadas ao tecido adiposo, apresentaram perfis opostos sendo que a primeira manteve relação inversamente proporcional a dislipidemia, conforme esperado, e a segunda não apresentou diferença entre os grupos, pois apesar de a seleção dos pacientes e controles ter ocorrido de forma aleatória, os grupos foram homogêneos em relação a massa gorda e foi possível observar “obesos saudáveis”. Cabe destacar que os níveis séricos de TNF- α e IL-10 foram elevados em portadores da doença de Chagas sem dislipidemia nos dois momentos de estudo e, por serem citocinas antagônicas (pró-inflamatória e anti-inflamatória, respectivamente) sugere-se que esteja ocorrendo um processo de equilíbrio da resposta Th1/Th2. A mesma suposição pode ser feita em relação ao IFN- γ e IL-10.

Desse modo, o perfil de citocinas encontrados nos pacientes poderia ser utilizado como marcador de evolução da doença de Chagas se a quantificação das mesmas fosse realizada em períodos regulares.

CONCLUSÃO

A doença de Chagas é considerada a mais negligenciada entre as doenças negligenciadas e exerce forte impacto na saúde pública de diversos países, incluindo o Brasil.

Nesse sentido, estudos que envolvam o conhecimento de fatores de risco, particularmente para portadores da forma indeterminada e a evolução da doença são fundamentais para melhor esclarecer o paciente e possibilitar novas condutas no tratamento.

Sobrepeso e obesidade foram predominantes em todos os grupos estudados, revelando que esse é um problema de saúde pública atual e que tem forte impacto no desenvolvimento de doenças cardiovasculares. A associação com doença de Chagas potencializa o risco de evolução para formas clínicas sintomáticas já que o tecido adiposo é um órgão endócrino e o distúrbio de citocinas produzidas pode conduzir o portador ao desequilíbrio imunológico Th1/Th2.

Os altos níveis de adiponectina encontrados nos portadores da doença de Chagas no presente estudo (com presença ou ausência de dislipidemia) sugerem efeito protetor dessa adiponectina já que a mesma confere proteção ao sistema cardiovascular e ao metabolismo de lipídeos e glicídios.

A leptina, outra importante adipocitocina não mostrou relação direta com a presença do parasita, mas foi possível constatar que a mesma pode influenciar o perfil de citocinas produzido pelo indivíduo já que a relação entre altos níveis de leptina e aumento de citocinas pró-inflamatórias, principalmente IFN- γ . Portanto, pode-se afirmar que essa adipocitocina pode influenciar a evolução da doença de Chagas para a forma sintomática.

O aumento de TNF- α observado nos portadores da doença de Chagas sem dislipidemia sugere controle da parasitemia ou controle de possível infecção secundária, já os altos níveis plasmáticos de IFN- γ são altamente sugestivos de controle da parasitemia, corroborando trabalhos de outros autores.

Das duas citocinas anti-inflamatórias testadas, IL-10 e TGF- β , apenas a primeira mostrou ter impacto nesse grupo de estudo, pois seu nível plasmático nos chagásicos com presença ou ausência de dislipidemia foi proporcional ao nível de TNF- α sugerindo balanço da resposta Th1/Th2.

Os elevados níveis de NO em M1 sugerem controle da parasitemia com efeito citostático e a redução do mesmo pode ter ocorrido após controle parcial da reprodução do parasita e início da ação de outras citocinas como TNF- α e IFN- γ .

Devido ao curto período de estudo não foram observadas mudanças bruscas no perfil glicêmico, lipídico e antropométrico nos portadores da forma indeterminada da doença de Chagas, mas as pequenas alterações no perfil imunológico sugerem que essas são variáveis importantes e que merecem atenção de pesquisadores.

Desse modo, sugere-se que as citocinas pesquisadas são potenciais marcadores de evolução clínica, mas novos estudos devem ser realizados com

número maior de pacientes portadores da forma indeterminada da doença assim como o aumento no tempo de seguimento.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, Z.A. A forma indeterminada da doença de Chagas em tempos de controle do *Triatoma infestans*. **Rev. Patol. Trop.** v.34 (2), p. 105-111, 2005.

ADAMCZAK, M; WIECEL, A. The adipose tissue as an endocrine organ. **Semin Nephrol.** v. 33(1), p. 2-13, 2013.

ARAÚJO, FF; VITELLI-AVELAR, DM; TEXEIRA-CARVALHO, A; ANTAS, PRZ; GOMES, JAS; SATHLER-AVELAR, R; ROCHA, MOC; ELÓI-SANTOS, SM; PINHO, RT; CORREA-OLIVEIRA, R; MARTINS-FILHO, AO. Regulatory T cells phenotype in diferente clinical forms of Chagas'disease. **Plos Neglected Tropical Disease.** v. 5(5), p. e992, 2011.

BARBOSA, PJB; LLESSA, IL; FILHO, NA; MAGALHÃES, LBNC; ARAÚJO, J. Critério de obesidade central em população brasileira: impacto sobre a síndrome metabólica. **Arq Bras Cardiol.** v. 87, p. 407-414, 2006.

BAHIA, L; AGUIAR, LG; VILLELA, N; BOTINO, D; GODOI-MATTOS, AF. et al. Relationship between adipokines, inflammation, and vascular reactivity in lean controls and obese subjects with metabolic syndrome. **Clinics.** V.6(5), p. 433-40, 2006.

BRADLEY, JR. TNF-mediated inflammatory disease. **J. pathol.** v. 214, p. 149-160, 2008.

CARTER, S; CARON, A; RICHARD, D; PICARD, F. Role of leptin resistance in the developmentof obesity in older patients. **Clinical Interventions in Aging.** v. 8, p. 829–844, 2013

CERQUEIRA, NF; YOSHIDA, WB. Óxido nítrico. Revisão. **Acta Cirúrgica Brasileira.** v. 17(6), p. 2417-423, 2002.

CHEN, SJ; YN, CH; HUANG, YH; LEE, BJ; HSIA, S; LIN, PT. Relationship between inflammation, adiponectin, and oxidative stress in metabolic syndrome. **PLOS ONE**. v. 7(9), p. 45693.

COJOCARU, M; COJOCARU, IM; SILOSI, I; ROGOZ, S. Role of leptina in autoimmune disease. **Journal of Clinical Medicine**. v. 8(1), p, 75-79, 2013.

COMBS, TP; NAGAJYOTHI, MUKHERJEE, S; ALMEIDA, CJG; JELICS, LA; SCHUBERT, W; LIN, Y; JAYABALAN, DS; ZHAO, D; BRAUNSTEIN, VL; LANDSKRONER-EIGER, S; CORDERO, A; FACTOR, SM; WEISS, LM; LISANTI, M; TANOWITZ, HB; SCHERER, PE. The adipocyte as an important target cell for *Trypanosoma cruzi* infection. **The Journal of Biological Chemistry**. v. 280(25), p. 24085-24094, 2005.

COSTA, VMA; TORRES, KCL; MEMDONÇA, RZ; GRESSER, I; GOLLOB, KJ; ABRAHAMSOHN, IA. Type I IFNs stimulate nitric oxide production and resistance to *Trypanosoma cruzi* infection. **The Journal of Immunology**. v. 177, p. 3193-3200, 2006.

COSTA, JV; DUARTE, JS. Tecido adipose e adipocinas. **Acta Med Port**. v. 19, p. 251-256, 2006.

COURA JR, VINHÃS PA. Chagas disease: a new worldwide challenge. **Nature**. v. 465, p. 9221, 2010.

Coura J. R, Borges-Pereira J.. Chronic phase of Chagas disease: why should it be treated? A comprehensive review. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**. v. 106 (6), 641-645, 2011

DIAS, J.C.P. Elimination of Chagas disease transmission: perspectives. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**. v. 104 (Suppl, 1), p. 41-45, 2009.

DING, M; RZUCIDLO, EM; DAVEY, JC; XIE, Y; RENJING, L; JIN, Y; STAVOLA, L; MARTIN, KA. Adiponectin in the heart and vascular system. **Vitam. horm.** v. 90, p. 289-339. 2012

DUASSE, LMS; VIEIRA, LM, CARVALHO, MG. Revisão sobre óxido nítrico. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial.** v. 39(4), p. 343-350, 2003.

FALOIA, E; MICHETTI, G, DE ROBERT, M; LUCONI, MP; FURLANI, G; BOSCARO, M. Inflammation as a link between obesity and metabolic syndrome. **J Nutr Metab.** v. p. 1-7, 2012.

FEITOSA, ACR; MANCINI, MC; CERCATO, C; VILLARES, SM; HALPERN, A. Relação entre o perfil metabólico e níveis de leptina em indivíduos obesos. **Arq Bras Endocrinol Metab.** v. 51(1), p.59-64, 2007.

FERNANDES, F; DANTAS, S; IANNI, BM, RAMIRES, FJA; BUCK, P; SALEMI, VMC; LOPES, HF; MADY, C. Leptin levels in diferente formo f Chagas'disease. **Braz J Med Biol Res.** v. 40 (12), p. 1631-1636, 2007.

FERREIRA, AVM; SEGATTO, M; MENEZES, Z; MACEDO, AM; GELAPE, C; ANDRADE, LO; NAGAJYOTHI, F; SCHERER, PE; TEXEIRA, MM; TANOWITZ, H. Evidence for *Trypanosoma cruzi* in adipose tissue in human chronic Chagas disease. **Microbes and Infection.** v. 13, p. 1002-1005, 2011.

FLORES-GARCIA, Y; ROSALES-ENCINA, JL; SATOSKAR, AR; TALAMÁS-ROHANA, P. IL-10 – IFN- γ doble producers CD4+ T cells are induced by immunization with na amastigote stage specific derived recombinant protein of *Trypanosoma cruzi*. **International Journal of Biological Sciences.** V. 7(8), p. 1093-1100, 2011.

CUNHA-NETO, E; NOGUEIRA, LG; TEXEIRA, PC; RAMASAWMY, DRIGO, SA; GOLDBERG, AC; FONSECA, SG; BILATE, AM; KALIL, J. Immunological and non-immunological effects of cytokynes and chemokines in the payhogenesis of chrinic if

Chagas disease cardiomyopathy. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.** v. 104 (sup.l), p. 252-258, 2009.

GNACIŃSKA, M ; MALGORZEWICZ, S ; STOJEK, M ; LYSIAK-SZYDLOWSKA, W ; SWORCZAK,K. Role of adipokines in complications related to obesity. A review. **Adv Med Sci.** v. 54(2), p. 150-157, 2009.

GERAIX J, ARDISSON L. P, MARCONDES-MACHADO J, PEREIRA P. C. M. Clinical and nutritional profile of individuals with Chagas disease. **The Braz J Infec Dis.** v. 11, p. 411-414, 2007.

GIANNESSI, D; MALTINI, M; RY, SD. Adiponectin circulating levels: A new emerging biomarker of cardiovascular risk. **Pharmacological Research.** v. 56, p. 459-467, 2007.

GOLDBAUM M, BARRETO M. L. COMMENTARY: THE CONTRIBUTION AND EXAMPLE OF CARLOS CHAGAS. **Int. j. epidemiol.** 37, 697–698, 2008.

GOMES, F; TELO, DF; SOUZA, HO; NICOLAU, JC; HALPERN, A; SERRANO Jr, CV. Obesidade e doença arterial coronariana: papel da inflamação vascular. **Arq Bras Cardiol.** v. 94(2), p. 273-279, 2010.

GUTIERREZ, FRS; MINEO, TWP; PAVANELLI, WR; GUEDES, PMM; SILVA, JS. The effects of nitric oxide on the immune system during *Trypanosoma cruzi* infection. **Men Inst Oswaldo Cruz.** v. 104(Supl 1), p. 236-245, 2009.

HALCOX, J; QUYYUMI, AA. Metabolic Syndrome: Overview and Current Guidelines. **Cardiology.** v. 11, part I, p. 1-12, 2005

IANNI, BM; ARTEGA, E; FRIMM, CCF; BARRRETO, CP; MADY, C. Chagas' Heart Disease: Evolutive Evaluation of Electrocardiographic and Echocardiographic Parameters in Patients with the Indeterminate Form. **Arq Bras Cardiol.** v. 77 (1), p. 59-62, 2001.

IKEOKA, D; MADER, JK; PIEBER, TR. Adipose tissue, inflammation and cardiovascular disease. **Rev Assoc Med Bras**. v. 56(1), p. 116-121, 2010.

IZALDI, V; FARABAD, E; AZADBAKHT,L. Epidemiologic evidence on serum adiponectin level and lipid profile. **Int J Prev Med**. v. 4(2), p. 133-140, 2013.

LEROITH, D. Pathophysiology of the metabolic syndrome: implications for the cardiometabolic risk associated with type 2 diabetes. **The American Journal of the Medical Sciences**. v. 343(1), p. 13-16, 2012.

LOFONTAN, M; VIGUERIE, N. Role of adipokines in the control of energy metabolism focus on adiponectin. **Current Opinion in Pharmacology**. v. 6, p. 580-585, 2006.

LORENZO, AD; GOBBO, VD; PREMROV, MG; BIGIONI, M; GALVANO, F; RENZO, LD. Normal-weight obese syndrome: early inflammation? **Am J Clin Nutr**. v.85, p. 40-45, 2007.

MACEDO, V. Indeterminate Form of Chagas Disease. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. v. 94(Supl I), p. 311-316, 1999.

MARIN-NETO, JA; FILHO, OCA; PAZIN-FILHO, A; MACIEL, BC. Forma indeterminada da moléstia de Chagas. Proposta de novos critérios de caracterização e perspectivas de tratamento precoce da cardiopatia. **Arq Bras Cardiol**. v, 76(6), 2002.

MARTINS-MELO, FR; RAMOS JUNIOR, NA; ALENCAR, CH; HEUKELBACH, J. Multiple causes of death related to Chagas` disease in Brazil, 1999 to 2007. **Rev Soc Bras Med Trop**. v. 45(5), p. 591-596, 2012.

MAYA, JD; ORELLANA, M; FERREIRA, J; KEMMERLING, U; LÓPEZ-MUNHÓZ; MORELLO, A. Chagas disease: Present status of pathogenic mechanisms and Chemotherapy. **Biol Res**, v. 43, p.323-331, 2010.

MELO, AS; LORENA, VMB; BRAZ, SCM; DOCENA, C; GOMES, YM. Il-10 and IF- γ gene expression. In chronic Chagas disease patients after in vitro stimulation with recombinant antigens of *Trypanosoma cruzi*. **Cytokine**. v. 58, p. 207-212, 2012.

NAGAJYOTHI, F; DESRUISSEAU, MS; WEISS, LM; CHUA, S; ALBANESE, C; MACHADO, FS; ESPER, L; LISANTI, MP; TEXEIRA, MM; SCHERER, PE; TANOWITZ. Chagas disease, adipose tissue and the metabolic syndrome. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**. v. 104 (Suppl. I), p. 2019-225, 2009a

NAGAJYOTHI, F; DESRUISSEAU, MS; JELICKS, LA; MACHADO, FS; CHUA, S; SCHERER, PE; TANOWITZ, HB. Perspectives on adipose tissue, Chagas disease and implications for metabolic syndrome. **Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases**. p. 1-6, 2009b.

NAGAJYOTHI, F; MACHADO, FS; BURLEIGH, PE; MUKHERJEE, S; LISANTI, MP; WEISS, LM; GARG, NJ; TANOWITZ, HB. Mechanism of *Trypanosoma cruzi* persistence in Chagas disease. **Cel Microbiol**. v. 14(5), p. 634-643, 2012.

NAVARRO E. C, PEREIRA P. C. M, GOTO R. L, RICABONI I, HENRIQUES R. M.S, NEVES S.L, XANINI J. M, DORINI A.A. Seroprevalence of chagasic infection in young individuals in a blood center in the State of São Paulo, Brazil. **Rev. Inst. Med Trop**. v. 55 (4), 245-250, 2013.

NÓBREGA A. A, GARCIA M. H, TATTO E, OBARA M. T, COSTA E, SOBEL J, et al. 2009. Oral Transmission of Chagas Disease by Consumption of Açaí Palm Fruit, Brazil. **Emerg. Infect. dis**. v.15 (4), p. 653-655.

PAZ-FILHO, GJ; VOLACO, A; SUPLICY, HL; RADOMINSKI, RB; BOGUSZEWSKI, CL. Decrease in leptin production by the adipose tissue in obesity associated with severe metabolic syndrome. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab**. v. 53 (9), p. 1088-95. 2009.

PISSETTI, CW; CORREIA, D; BRAGA, TT; FARIA, GEL; OLIVEIRA, RF, et al . Associação entre níveis plasmáticos de TNF- α , INF- γ , IL-10, óxido nítrico e os

isótipos de IgG específicos nas formas clínicas da doença de Chagas crônica. **Rev Soc MedTrop.** v. 42(2), p. 425-30, 2009.

PRADO, WL; LOFRANO, MC; OYAMA, LM; DÂMASO, AR. Obesidade e Adipocinas Inflamatórias: Implicações Práticas para a Prescrição de Exercício. **Rev Bras Med Esporte.**V. 15(5), P. 378-383, 2009.

RASSI JR A, RASSI A, MARIN-NETO. Chagas disease. **Lancet.** v.375, p. 1388 – 1402, 2010.

REZENDE, FAC; ROSADO, LEFPL; RIBEIRO, RCL; VIDIGAL, FC; VASQUES, ACJ; BONARD, IS; CARVALHO, CR. Índice de massa corporal e circunferência de cintura abdominal: associação com fatores de risco cardiovascular. **Arq Bras Cardiol.** v. 87(6), p. 728-734, 2006.

RICCI, R; BEVILACQUA, F. The potencial role of leptina and adiponectin in obesity: A comparative review. **The Veterinary Journal.** 2011.

RIBEIRO FILHO, FF; MARIOSIA, LS; FERREIRA, SRG; ZANELLA, MT. Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação. **Arq Bras Endocrinol Metab.** v. 50(2), p. 230-238, 2006.

RIBEIRO, AL; SABINO, EC; MARCOLINO, MS; SALEMI, VMC; IANNI, BM; FERNANDES, F; NASTARI, L; ANTUNES, A; MENEZES, M; OLIVEIRA, CDL, et al. Electrocardiographic Abnormalities in Trypanosoma cruzi Seropositive and Seronegative Former Blood Donors. **PLOS Neglected Tropical Diseases.** v. 7(2), p.e2078.

RODRIGUES, DBR; REIS, MA; ROMANO, A; PEREIRA, SAL; TEXEIRA, VPA; JUNIOR, ST; RODRIGUES JR, V. In situ expression. Of regulatory cytokine by heart inflammatory cells in Chagas' disease patients with heart failure. **Clin. dev. Immunol.** p.1-7, 2012.

RODRIGUES, AA; SAOSA, JSS; SILVA, GK; MARTINS, FA; SILVA, AA; NETO, CPSS; et al. IFN- γ plays a unique role in protection against low virulent *Trypanosoma cruzi* strain. **Plos Negl Trop Dis**. v. 6(4), p. 1598, 2012b.

ROSENBAUM, D; HANSEL, B; BONNEFONF-ROUSSELOT, D; BITTAR,R; GIRERD, X; GIRAL, P; BRUCKERT, E. Waist circumference is a strong and independent determinant of the distribution of HDL subfraction in overweight patients with cardiovascular risk factors. **Diabetes & Vascular Disease Research**. v. 9(2), p. 153-159, 2012.

SCHUTTE, AE; HUISMAN, HW; SCHUTTE, R; ROOYEN, JMV; MALAN, L; FOURIE, MT; MALAN, NT. Adipokines and cardiometabolic function: How are they interlinked?. **Regulatory Peptides**. v. 164, p. 133-138, 2010.

SIQUEIRA, AFA; ABDALLA, DSP; FERREIRA, SRG. LDL: da Síndrome Metabólica à Instabilização da Placa Aterosclerótica. **Arq Bras Endocrinol Metab**. v. 50 (2), p. 334 -343, 2006.

STOFKOVA, A. Leptin and adiponectin: from energy and metabolic dysbalance to inflammation and autoimmunity. **Endocr. regul**. v. 43, p. 157-168, 2009.

TATEYA, S; KIM, F; TAMORI, Y. Recent advances in obesity-induced inflammation and insulin resistance. **Frontiers in Endocrinology**. v. 4, p. 1-14, 2013.

Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. **Circulation**. v.106, p. 3143-421, 2001.

TANOWITZ, HB; JULICKS, LA; MACHADO, FS; ESPER, L; QI, X; DESRUISSEAU, MS; CHUA, SC; SCHERER, PE; NAGAJYOTHI, F. Adipose tissue, diabetes and Chagas disease. **Advances in Parasitology**. V.76, p. 235-250, 2011.

VIARO, F; CAPELLINI, VK; FERREIRA, LG. Óxido-Nítrico-Sintase e doenças cardiovasculares. **Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo**. v. 21(2), p. 34-40, 2011.

WAGHABI, MC; KERAMIDAS, M; FEIGE, JJ, ARAÚJO-JORGE, TC, BAILLY, S. Activation of transforming factor β by *Trypanosoma cruzi*. **Cell. microbiol.** v. 7(4), p. 511-517, 2005.

WHO 2010. [database on the Internet]. Geneve (SUI): Chagas disease (American tripanosomiasis). 2010 – [cited 2011 Jan 02]. Available from:

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/>.

PETHERICK, A. Country by country. **Nature.** v.465, p. 9223, 2010.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O governo brasileiro realizou diversas campanhas para controlar a principal forma de transmissão da doença de Chagas (vetorial) apresentando alta taxa de sucesso. Outra conquista importante foi o *screening* sorológico em 100% dos bancos de sangue no Brasil eliminando a possibilidade de transmissão transfusional, outra importante forma de transmissão do parasita.

Apesar do sucesso no controle dos principais mecanismos de transmissão ainda há um número elevado de indivíduos jovens portadores da doença por espécies secundárias de triatomíneos que invadiram o nicho ecológico anteriormente ocupado pelo *Triatoma infestans* e, desse modo, faz-se necessário a contínua vigilância em áreas historicamente endêmicas como os municípios de Taquarituba, Itaí, Itaporanga, Taguaí e Coronel Macedo.

No primeiro capítulo foi observado elevado número de indivíduos com sorologia positiva para doença de Chagas e o número de mulheres em idade fértil portadoras do parasita foi outra constatação preocupante e que deve receber atenção diferenciada das autoridades de saúde no país. A instituição de obrigatoriedade de sorologia para doença de Chagas em mulheres que tem origem ou procedência de áreas historicamente endêmicas poderia eliminar novos casos da doença de Chagas já que os tratamentos disponíveis apresentam altas taxas de cura em crianças.

Sabendo que a maioria dos pacientes portadoras da fase crônica da doença no Brasil tem mais de 40 anos e que nessa fase não há tratamentos eficazes, faz-se necessário a elaboração de programas de orientação quanto ao impacto do estilo de vida inadequado em relação à progressão da doença.

No capítulo 2 ressalta-se a necessidade de atenção especial aos portadores da doença de Chagas que apresente síndrome metabólica, pois a última isoladamente já aumenta do risco de desenvolver doenças cardiovasculares, potencializando o risco de evolução para a fase crônica sintomática, particularmente a forma cardíaca.

No capítulo 3 pode-se correlacionar a importância do perfil lipídico na evolução do paciente chagásico indeterminado. O aumento de massa gorda, particularmente na região abdominal é outra característica que merece atenção especial, pois além dessa gordura ser a principal forma de alteração no perfil

lipídico, particularmente aumento de triglicérides e redução de HDL, ainda pode atuar como reservatório de parasitas e área de concentração de citocinas pró-inflamatórias que podem conduzir, a longo prazo, a danos teciduais irreversíveis.

Pode-se constatar que muitas questões sobre a doença de Chagas foram desvendadas, mas ainda há muitos campos obscuros que devem ser melhor compreendido. Ainda há muitas perguntas sobre diferentes aspectos da doença particularmente em pacientes portadores da forma indeterminada os quais enfrentam a incerteza da sua condição.