

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 21/02/2026.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

Bruna da Cruz Carvalho

**Polimorfismo de base única dos genes *ECA2* e *TNF-
alfa* em pacientes com a forma cardíaca e indeterminada da
doença de Chagas**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre em Doenças Tropicais.

Orientadora: Profa. Dra. Cilmary Suemi Kurokawa

Coorientador: Prof. Dr. Rodrigo Mattos dos Santos

Botucatu

2025

Bruna da Cruz Carvalho

Polimorfismo de base única dos genes *ECA2* e *TNF- α* em pacientes com a forma cardíaca e indeterminada da doença de Chagas

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais.

Orientadora: Profa. Dra. Cilmerly Suemi Kurokawa

Coorientador: Prof. Dr. Rodrigo Mattos dos Santos

Botucatu
2025

C331p

Carvalho, Bruna da Cruz

Polimorfismo de base única dos genes ECA2 e TNF-alfa em
pacientes com a forma cardíaca e indeterminada da doença de Chagas
/ Bruna da Cruz Carvalho. -- Botucatu, 2026

56 p. : il., tabs., mapas

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientadora: Cilmary Suemi Kurokawa

Coorientadora: Dr. Rodrigo Mattos dos Santos

1. doença de Chagas. 2. Trypanosoma cruzi. 3. rs2074192. 4. rs
1800629. I. Título.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE BRUNA DA CRUZ CARVALHO, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 21 dias do mês de fevereiro do ano de 2025, às 14h, no(a) Sala de reuniões 02 do Prédio da Administração da FMB/Unesp, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de BRUNA DA CRUZ CARVALHO, intitulada **Polimorfismo de base única dos genes ECA2 e TNF-alfa em pacientes com a forma cardíaca e indeterminada da Doença de Chagas**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. CILMERY SUEMI KUROKAWA (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Pediatria / FM/Botucatu - Unesp, Profa.Dra. SIMONE BALDINI LUCHEIS (Participação Presencial) do(a) Dep. de Produção Animal e Medicina Veterinária Preventiva / FMVZ/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. MARCELO D'ALESSANDRE SANCHES (Participação Presencial) do(a) Centro Paula Souza - Etec Jacinto Ferreira de Sá - Ourinhos/SP. Após a exposição pela mestrande e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.



Profa. Dra. CILMERY SUEMI KUROKAWA

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter sido a minha fortaleza durante toda esta jornada.

Aos meus pais Maria Sueli e Arnaldo e minha irmã Murieli, que são os que mais amo, que sempre me incentivaram e apoiaram nos meus sonhos.

A minha orientadora Profa. Dra. Cilmary Suemi Kurokawa que esteve comigo nesta etapa importante, tornando possível a conclusão desta dissertação. Obrigada por ter acreditado em mim e em todos os seus ensinamentos.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Rodrigo Mattos dos Santos que se mostrou sempre prestativo dando ideias e sugestões para o enriquecimento do trabalho.

A Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” e a Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), que me proporcionaram realizar esse sonho.

Ao financiamento concedido pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

A todos que contribuíram de alguma forma o que sou e onde estou, muito obrigada!

“Tudo aquilo que é feito com amor verdadeiro gera frutos de alegrias e sucessos”

Michelle Meneses

CARVALHO, B. D. **Polimorfismo de base única dos genes *ECA2* e *TNF-alfa* em pacientes com a forma cardíaca e indeterminada da doença de Chagas**. 2025. 56 p. Dissertação (Mestrado em Doenças Tropicais) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Botucatu, 2025.

RESUMO

A Doença de Chagas (DC) é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, endêmico em 21 países da América Latina com relato na América do Norte e continente Europeu. Estima-se que 6 a 7 milhões de pessoas da América Latina estão infectadas. As manifestações clínicas ocorrem em duas fases, aguda e crônica. A cronificação pode ser assintomática ou forma indeterminada e sintomática ou forma cardíaca, digestiva e mista - relacionada aos sinais clínicos. Poucos trabalhos na literatura buscam esclarecer o motivo pelo qual um grupo de pacientes infectados permanece assintomático, enquanto outros apresentam formas mais graves da doença. Assim, o presente estudo teve como objetivo verificar e correlacionar a frequência do polimorfismo de nucleotídeo simples (SNP) do gene *ECA2* e *TNF-alfa* nas formas crônicas cardíaca e indeterminada da DC e associar com dados clínicos e comorbidades. Foram incluídos pacientes do sexo masculino, com a forma clínica crônica indeterminada (n=51) e cardíaca (n=22) da DC, atendidos no ambulatório do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB). Os dados clínicos foram extraídos do prontuário eletrônico e a avaliação do SNP foi realizada em células nucleadas do sangue periférico pelo método de Sanger e RFLP. Os pacientes com DC apresentaram idade média de 68 e 70 de idade para a forma indeterminada e cardíaca, ambos classificados como idosos. A avaliação do SNP para o gene *ECA2* rs2074192 não mostrou diferença nas frequências de guanina (G) e adenina (A). A avaliação do SNP para o gene *TNF-alfa* rs 1800629 não mostrou diferença nas frequências dos genótipos GG, GA e AA. Por fim, no universo amostral avaliado neste estudo, não houve relação entre a presença dos polimorfismos e as formas clínicas da DC.

Palavras-chave: doença de Chagas; *Trypanosoma cruzi*, rs2074192, SNP 308G/A

CARVALHO, B. D. Single nucleotide polymorphism of the ECA2 and TNF-alpha genes in patients with the cardiac and indeterminate forms of Chagas disease. 2025. 56 p.

Dissertation (Master's in Tropical Diseases) – Faculty of Medicine of Botucatu, São Paulo State University (Unesp), Botucatu, 2025.

ABSTRACT

Chagas Disease (CD) is caused by the protozoan *Trypanosoma cruzi*, which is endemic in 21 Latin American countries and has been reported in North America and continental Europe. It is estimated that 6 to 7 million people in Latin America are infected. Clinical manifestations occur in two phases, acute and chronic. Chronicization can be asymptomatic or indeterminate and symptomatic or cardiac, digestive and mixed - related to clinical signs. Few studies in the literature have sought to clarify why a group of infected patients remain asymptomatic, while others present more severe forms of the disease. The aim of this study was therefore to verify and correlate the frequency of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the ACE2 and TNF-alpha genes in the chronic cardiac and indeterminate forms of CD, and to associate them with clinical data and comorbidities. The study included male patients with the chronic indeterminate (n=51) and cardiac (n=22) forms of CD, seen at the outpatient clinic of the Hospital das Clínicas of the Botucatu Medical School (HC-FMB). Clinical data was extracted from electronic medical records and SNP evaluation was carried out on nucleated peripheral blood cells using the Sanger and RFLP methods. The patients with CD had a mean age of 68 and 70 for the indeterminate and cardiac forms, both classified as elderly. Evaluation of the SNP for the ACE2 gene rs2074192 showed no difference in the frequencies of guanine (G) and adenine (A). Evaluation of the SNP for the TNF-alpha gene rs 1800629 showed no difference in the frequencies of the GG, GA and AA genotypes. Finally, in the sample assessed in this study, there was no relationship between the presence of polymorphisms and the clinical forms of CD.

Keywords: Chagas disease; *Trypanosoma cruzi*, rs2074192, SNP 308G/A

Lista de abreviaturas e siglas

ACEH	<i>Angiotensin Converting Enzyme Homolog</i>
CCC	Cardiopatia Chagásica Crônica
DC	Doença de Chagas
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DM	Diabetes mellitus
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ECA	Enzima conversora de angiotensina
ECG	Eletrocardiograma
EED	Estudo Contrastado de Esôfago-Estômago-Duodeno
GWAS	Estudos de Associação do Genoma
HA	Hipertensão Arterial
IMC	Índice de massa corpórea
IG	Infecção Gastrointestinal
IO	Infecção Oral
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCR	Proteína C reativa
SMF	Sistema Mononuclear Fagocitário
SNP	Polimorfismo de nucleotídeo simples
<i>T. cruzi</i>	<i>Trypanosoma cruzi</i>
TNF-alfa	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TNFR	Receptores de Fatores de Necrose Tumoral

Sumário

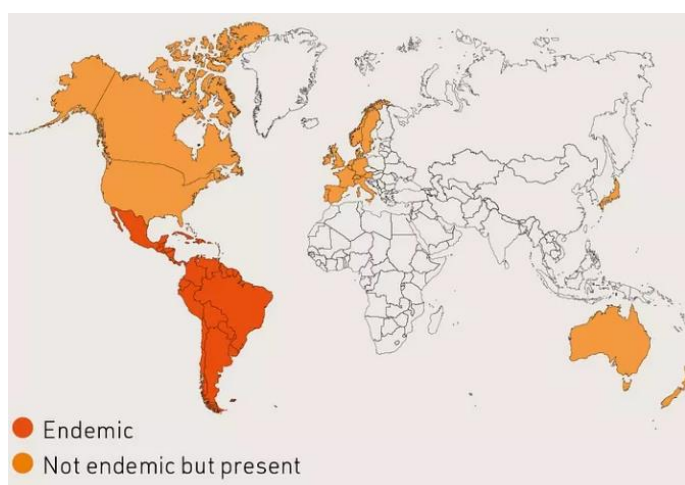
1. REVISÃO DE LITERATURA.....	10
1.1 Aspectos gerais e epidemiológicos.....	10
1.2 Ciclo biológico.....	12
1.3 Aspectos clínicos.....	13
2. JUSTIFICATIVA.....	18
3. OBJETIVOS.....	18
2.1 Objetivo geral.....	18
2.2 Objetivos específicos.....	18
REFERÊNCIAS.....	19
4. MANUSCRITO.....	23
5. BRIEFING COMMUNICATION.....	43
6. CONCLUSÃO.....	46
ANEXO 1- Aprovação no comitê de Ética em Pesquisa Clínica.....	47
ANEXO 2- Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).	48
ANEXO 3- Verificação do RS no site db SNP <i>ECA2</i>.....	49
ANEXO 4 – Região genômica SNP gene <i>ECA-2</i> rs 2074192.....	50
ANEXO 5- Análise do sequenciamento das amostras posição 53 a 420.	51
ANEXO 6- Verificação do rs no site db SNP <i>TNF-alfa</i>.....	52
ANEXO 7- Região genômica SNP <i>TNF-alfa</i> rs 1800629.....	53
ANEXO 8 - Informações gerais sobre os pacientes com DC na forma indeterminada....	54
ANEXO 9 - Informações gerais sobre os pacientes com DC na forma cardíaca.....	55

1. REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Aspectos gerais e epidemiológicos

A Doença de Chagas é causada pelo protozoário intracelular *Trypanossoma cruzi*, protozoário endêmico na América Latina. A doença recebeu esse nome em homenagem a Carlos Chagas, médico e pesquisador brasileiro que, em 14 de abril de 1909, descobriu a doença. A DC está presente em 21 países da América Latina, afetando entre 6 e 7 milhões de pessoas, sendo responsável por 12.000 mortes anualmente. Aproximadamente 70 milhões de pessoas vive em áreas favoráveis à exposição, o que aumenta a probabilidade da doença (Figura 1)^{1,2}. A doença, tanto na fase aguda quanto na crônica, é de notificação compulsória, por meio da Portaria nº 264 de 17 de fevereiro de 2020, reforçando a importância da identificação desta doença na população³.

Figura 1. Distribuição da doença de Chagas no mundo



Fonte: Adaptado da DNDi's América Latina, 2020¹

A doença se espalhou mundialmente devido ao aumento da mobilidade populacional e migração de indivíduos infectados. Progressivamente tem sido identificada em outros países não endêmicos das Américas, Canadá e Estados Unidos, na Região do Pacífico Ocidental, Austrália e Japão, e na Região Europeia, como Bélgica e França⁴. Relatórios recentes indicam que a doença de Chagas é a principal causa de morte em idosos brasileiros e um dos principais contribuintes para a carga global de doenças cardiovasculares (Figura 1)⁵.

As últimas estimativas da Organização Mundial da Saúde, para o Brasil, apontam que, em 2010, aproximadamente 1.156.821 pessoas foram infectadas pelo *T. cruzi*, o que representa cerca de 0,6% da população. No entanto, a falta de estudos abrangentes dificulta uma avaliação mais precisa da escala da DC no país. Com base nessas proporções, calcula-se que entre 1.365.585 e 3.213.142 brasileiros estivessem infectados pelo *T. cruzi* em 2020. Dentre esses, estima-se que entre 136.559 e 321.314 pessoas apresentassem a forma crônica digestiva, enquanto entre 409.676 e 963.943 pessoas apresentassem a forma crônica cardíaca da doença (Figura 2)⁶.

Figura 2. Projeções do número de pessoas infectadas por *T. cruzi* e do número de casos com doença de Chagas na fase crônica com a forma cardíaca e com a forma digestiva no Brasil, 2020–2055.

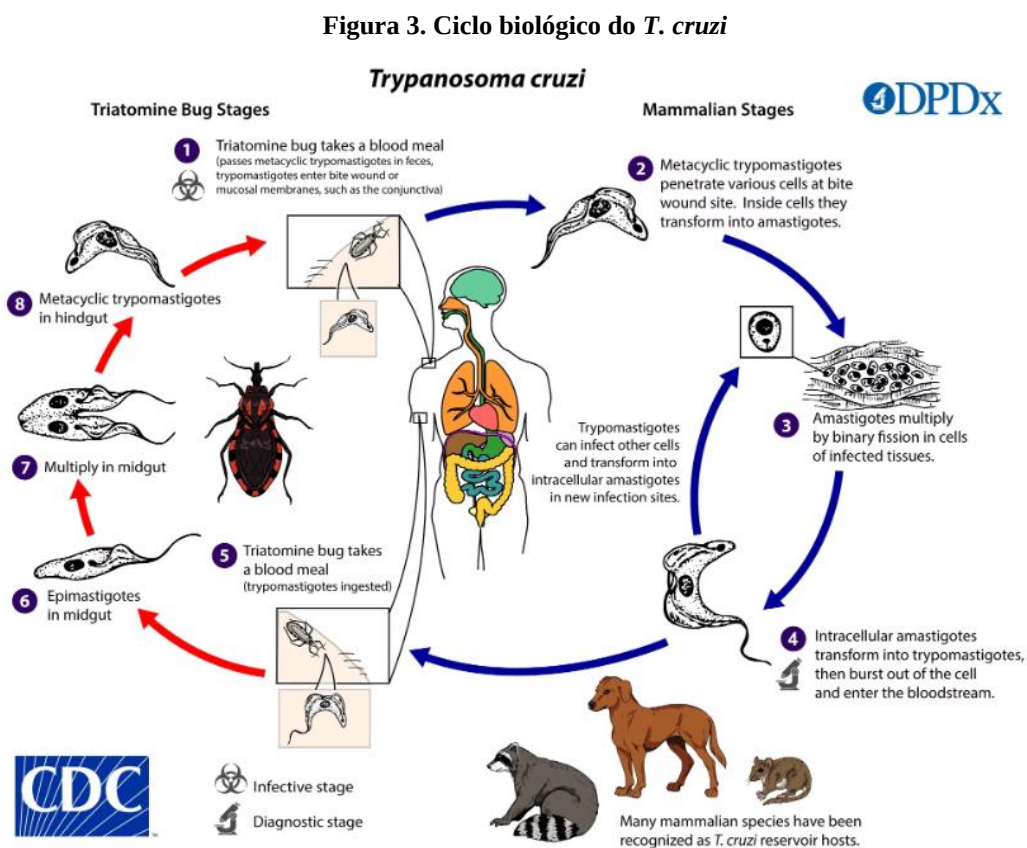
ANO	ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO BRASILEIRA	FAIXA ETÁRIA DE REFERÊNCIA			ESTIMATIVA DO NÚMERO DE PESSOAS INFECTADAS		ESTIMATIVA DE CASOS COM A FORMA DIGESTIVA		ESTIMATIVA DE CASOS COM A FORMA CARDÍACA	
		FAIXA ETÁRIA	POPULAÇÃO	%	INFECÇÃO 1,02%	INFECÇÃO 2,4%	INFECÇÃO 1,02%	INFECÇÃO 2,4%	INFECÇÃO 1,02%	INFECÇÃO 2,4%
2020	212.077.375	≥ 25	133.880.929	63,1	1.365.585	3.213.142	136.559	321.314	409.676	963.943
2025	218.330.014	≥ 30	127.334.466	58,3	1.298.812	3.056.027	129.881	305.603	389.644	916.808
2030	223.126.917	≥ 35	120.096.221	53,8	1.224.981	2.882.309	122.498	288.231	367.494	864.693
2035	226.438.916	≥ 40	112.013.898	49,5	1.142.542	2.688.334	114.254	268.833	342.763	806.500
2040	228.153.204	≥ 45	102.983.115	45,1	1.050.428	2.471.595	105.043	247.160	315.128	741.479
2045	228.116.279	≥ 50	92.984.144	40,8	948.438	2.231.619	94.844	223.162	284.531	669.486
2050	226.347.688	≥ 55	82.097.220	36,3	837.392	1.970.333	83.739	197.033	251.218	591.100
2055	222.975.532	≥ 60	70.485.475	31,6	718.952	1.691.651	71.895	169.165	215.686	507.495

Fonte: Marin-Neto *et al.*, 2023⁶.

O Ministério da Saúde propôs a formulação de um índice para avaliar a vulnerabilidade à doença crônica, com o intuito de identificar regiões com maior probabilidade de morbimortalidade nesta fase da enfermidade. Esse índice considera aspectos como a dificuldade de acesso aos serviços de saúde, a falta de suspeita e detecção de casos, bem como os impactos na qualidade de vida dos afetados. Para isso, foram criados três subíndices com base nos indicadores mencionados anteriormente. A pontuação do índice pode variar de 0 a 1, sendo que valores mais próximos de 1 indicam maior vulnerabilidade para a DC⁷.

1.2 Ciclo biológico

O ciclo de vida do parasita inicia após o triatomíneo ingerir sangue do hospedeiro infectado contendo a forma tripomastigota do parasita. Uma vez no trato digestório anterior do vetor, os tripomastigotas se diferenciam em epimastigotas. Essas formas do parasita conseguem sobreviver no estômago e avançar para o intestino posterior do vetor. Neste local ocorre a diferenciação de epimastigotas em tripomastigotas metacíclicos, que são as formas infectantes para os seres humanos (Figura 3)⁸.



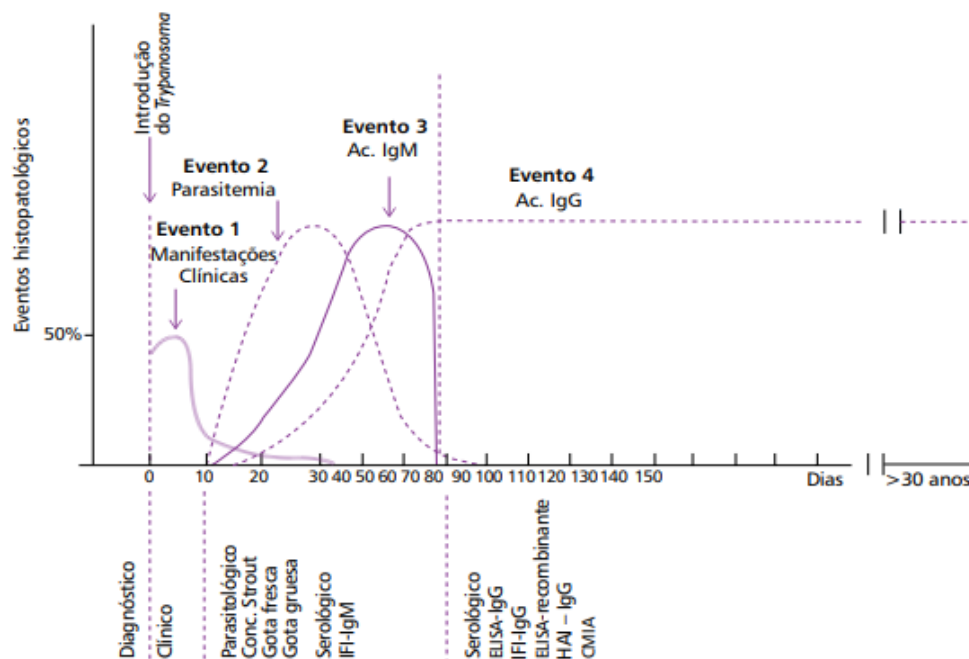
Fonte: WHO, 2024²

Durante o repasto sanguíneo, a forma infectante do parasita é eliminada nas fezes e/ou na urina do vetor. É nesse momento que o parasita pode infectar seu hospedeiro, principalmente durante a noite, quando se depara com ferimentos na pele e mucosas. Ao entrar na corrente sanguínea, os parasitas são fagocitados pelas células do sistema mononuclear fagocitário (SMF) e se diferenciam em amastigotas, multiplicando-se no interior destas células. Essas formas amastigotas se alojam nos tecidos, principalmente no fígado, baço e coração⁸. Embora a transmissão vetorial seja a mais conhecida, existem outras formas de transmissão como a oral, vertical, galactogênia, transfusional, acidentes laboratoriais, transplante e via sexual⁸.

1.3 Aspectos clínicos

A DC tem duas fases distintas: aguda e crônica. A fase aguda inicia-se entre 8 e 10 dias após a infecção parasitária e é caracterizada por alta parasitemia⁹. Durante a fase aguda da doença de Chagas, embora a maioria dos pacientes não apresente sinais precoces, é possível que ocorram sintomas inespecíficos. Esses sintomas podem incluir febre, mal-estar, dores musculares, aumento do fígado e do baço, falta de apetite, vômitos e diarreia. Além disso, em alguns casos, podem surgir sinais no local da infecção, como o sinal de Romanã, edema prolongado e indolor na pálpebra e o chagoma, lesão cutânea em outra parte do corpo. É importante ressaltar que a manifestação dos sintomas pode variar de pessoa para pessoa, e nem todos os indivíduos apresentam os sintomas mencionados (Figura 4)^{10,11}.

Figura 4. Eventos fisiopatológicos da doença de Chagas.



Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde, 2024 ¹²

A parasitemia apresenta-se elevada nessa fase que perdura por aproximadamente 2 meses¹³. Geralmente, a fase aguda da DC é de resolução espontânea, sem intervenção terapêutica. No entanto, é importante destacar que o paciente pode se tornar cronicamente infectado após a resolução da fase aguda¹⁴.

Após esse estágio, ocorre um intervalo de latência de 10 a 15 anos, denominado como fase crônica assintomática ou forma indeterminada da doença que corresponde à 70% dos casos, sendo caracterizada pela ausência de sintomas ou sinais de comprometimento cardíaco ou do

trato digestório. Além disso, não são observadas alterações no eletrocardiograma ou na radiografia de tórax, apesar da soropositividade para *T. cruzi*, indicando que o indivíduo foi infectado pelo parasita em algum momento de sua vida¹⁴. Pacientes chagásicos com a forma indeterminada normalmente são pacientes ambulatoriais, pois mesmo sem sintomas específicos, esses indivíduos demandam atenção e cuidados frequentes, já que a cada ano 2-5% evolui para DC sintomática e por fim, 30-40% progridem para complicações cardíacas ou gastrointestinais^{15,16}.

Após 10 anos, os indivíduos com a forma crônica indeterminada podem apresentar uma forma clínica ativa com presença de sintomas clínicos no coração e trato digestório, caracterizando a forma cardíaca, digestiva e mista da DC. Essa condição pode levar à diminuição da qualidade e tempo de vida, com concomitante aumento de comorbidades, como hipertensão, hipercolesterolemia, diabetes e obesidade¹⁷.

A forma crônica cardíaca é a mais frequente entre as formas crônicas com sinais clínicos ativos, acometendo cerca de 30% dos pacientes. Nesta forma clínica, a Cardiomiopatia Chagásica Crônica (CCC) apresenta anormalidades no eletrocardiograma (ECG), devido à infecção. As manifestações da CCC podem variar desde leves até graves e incluir sintomas como insuficiência cardíaca, distúrbios no sistema de condução elétrica do coração (bradiarritmias ou taquiarritmias), assim como o desenvolvimento de aneurismas na região apical do coração e a morte súbita, que pode estar relacionada ao dano do miocárdio¹¹.

O fato da persistência e instalação da infecção crônica causada pelo parasita, indica que o próprio parasita possui muitos mecanismos para evadir o sistema imunológico. Esse desequilíbrio homeostático faz com que as células de defesa do hospedeiro utilizem mecanismos para combater os agentes infecciosos e recrutar diferentes tipos celulares e mediadores do sistema imunológico^{13,18}. As respostas imunes inata e adaptativa desempenham essa função, eliminando o parasita e consequentemente liberando antígenos exógenos e endógenos durante a replicação intracelular, desencadeando a cascata inflamatória¹⁹.

Portadores da DC, que apresentam idade superior a 60 anos, têm predisposição para outras doenças crônicas¹⁴. A hipertensão arterial (HA) se destaca como a principal comorbidade na DC²⁰. A frequência de pacientes chagásicos com HA pode variar, entre 26,1% e 33,3%²¹. Estudos que explicam a relação entre as duas patologias são relativamente escassos, mas pode-se considerar que a hipertensão arterial é um fator de risco para o desenvolvimento de complicações cardiovasculares em pacientes que apresentam pressão arterial elevada e que vivem em áreas de risco para a DC^{22,23,24}. A fisiopatologia da hipertensão e da miocardiopatia

chagásica apresenta alguns pontos em comum, ambas resultando em um quadro clínico de inflamação sistêmica, danos extensos nos tecidos e destruição das fibras musculares cardíacas, o que leva à dilatação do ventrículo e do coração ^{25, 26}. OJO *et al* acreditam que a hipertensão seria uma seqüela da DC²⁷. Acredita-se que tal aumento de hipertensão em pacientes com DC seja resultado de um desequilíbrio em pacientes com DC crônica entre os sistemas simpático e parassimpático que o predispõem ao desenvolvimento de hipertensão (Tabela 1) ²⁸.

Para compreender melhor a relação entre a hipertensão arterial e a DC, foi elaborado um resumo dos estudos mais relevantes, enfatizando o ano de publicação, a quantidade de participantes e a natureza do estudo. As pesquisas englobam estudos originais que analisaram diversas manifestações clínicas da doença, além de revisões e atualizações acerca do assunto. Esta avaliação possibilita reconhecer padrões na abordagem científica da DC e sua associação com aspectos genéticos e clínicos. Segue a tabela com os estudos analisados.

Tabela 1. Relação de artigos científicos que abordam a hipertensão arterial e doença de Chagas.

Autor/Ano	Formas clínicas e nº de pacientes	Tipo de estudo
<u>Guariento et al.</u> , 1993	Estudo com a forma cardíaca - Nº participantes: 644	Original
<u>Guariento et al.</u> , 1998	Estudo com a forma indeterminada, cardíaca, digestiva, mista - Nº participantes: 878	Original
Gurgel <i>et al.</i> , 2003	Estudo com a forma cardíaca - Nº participantes: 225	Original
<u>Yagil & Yagil et al.</u> , 2003	-	Revisão
<u>Francischetti et al.</u> , 2005	-	Atualização
Gurgel <i>et al.</i> , 2007	Estudo com a forma cardíaca - Nº participantes: 138	Original
<u>Zaidel et al.</u> , 2020	-	Revisão
Santana <i>et al.</i> , 2021	-	Revisão
Silva & Alvares, <i>et al.</i> , 2021	-	Revisão
Zhou <i>et al.</i> , 2021	-	Revisão
Medeiros <i>et al.</i> , 2022	-	Revisão
<u>Ojo et al.</u> , 2022	-	Revisão sistemática
<u>Guzik et al.</u> , 2024	-	Revisão

Fonte: Elaborada pelo autor

As citocinas são essenciais na regulação da resposta imune contra *T. cruzi* e podem ser influenciadas por polimorfismos genéticos, que resulta na gravidade da doença²⁹. Um modo de mensurar um polimorfismo genético da resposta imune é por meio da avaliação dos SNPs ou polimorfismos de base individual ou única. Isso se dá devido ao fato de serem marcadores de escolha para análise genética e responsáveis por quase 90% das variações genéticas do genoma humano³⁰.

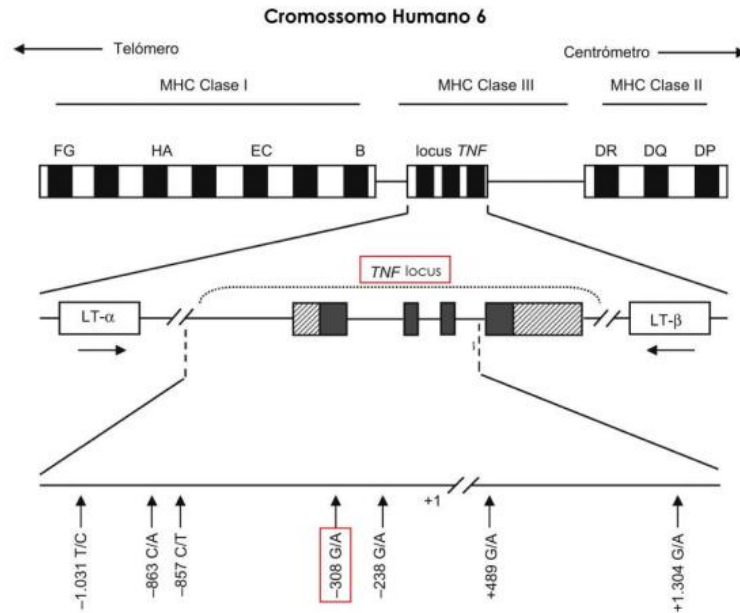
Nesse sentido, correlacionar estudos sobre os SNPs e as comorbidades mais prevalentes nos pacientes chagásicos podem contribuir para a compreensão da fisiopatologia da DC. Alguns aspectos podem ser elucidados por meio de polimorfismos em genes como o *ECA2*, que corresponde à enzima conversora de angiotensina que é associado a hipertensão devido a uma predisposição genética ligada ao cromossomo X³¹. Com base em observações experimentais, foi possível confirmar a hipótese de que o gene *ECA2* pode estar envolvido na regulação sistêmica de parâmetros relacionados à pressão arterial e à contração cardíaca^{32,33}. Portanto, a enzima conversora de angiotensina 2 desempenha um papel na função cardíaca e no desenvolvimento de outras doenças, como hipertensão e esses fatores de risco são observados regularmente em pessoas com cardiomiopatia chagásica crônica³⁴.

Outro marcador importante na fisiopatologia da resposta inflamatória que está implicada na hipertensão é o *TNF-alfa*. Sua ação hipertensiva está associada à sua capacidade de provocar disfunção endotelial, o que resulta em um efeito de vasoconstrição aumentado, resistência vascular periférica e, portanto, aumento da pressão arterial. Essa inflamação crônica mediada pelo *TNF-alfa* provoca ainda mais a superprodução de outras citocinas inflamatórias, como IL-6 e IL-1 β ocasionando um ciclo que perpetua a disfunção endotelial e agrava a hipertensão. Além disso, a presença de citocina no ambiente cardiovascular pode agravar ainda mais a lesão tecidual e induzir fibrose que eventualmente acompanha a rigidez vascular. O *TNF-alfa* em concentrações elevadas causa enrijecimento das artérias, o que aumenta a carga hemodinâmica no coração e, progressão da insuficiência cardíaca³⁵.

O gene *TNF-alfa* está localizado no cromossomo 6p21.3^{36,37} (Figura 5) sendo identificado 11 polimorfismos da região -1031 a +70; um exemplo é o polimorfismo G-308A no sítio promotor do gene *TNF-alfa*, causado por uma substituição da adenina, alelo raro pelo nucleotídeo guanina, alelo comum^{38,39}. Um achado relevante foi a associação do polimorfismo *TNF-alfa* G-308A na suscetibilidade à hipertensão essencial⁴⁰, e com maior risco de desenvolvimento de hipertensão refratária na população idosa⁴¹. Outro estudo com o mesmo polimorfismo foi realizado em pacientes colombianos com doença de Chagas crônica, sendo

observado que os alelos -1031C e G-308A do gene *TNF-alfa* foram declarados como causadores de suscetibilidade ao desenvolvimento de cardiomiopatia chagásica ⁴².

Figura 5. Estrutura e localização de SNPs no gene *TNF-alfa*.



Fonte: REGO-PEREZ *et al*, 2009.³⁶

2. JUSTIFICATIVA

Embora haja estudos que abordem a patogênese da DC, ainda há necessidade de compreender melhor os mecanismos que influenciam o desenvolvimento de formas clínicas sintomáticas e graves. O motivo de alguns indivíduos permanecerem com a forma assintomática, por grandes períodos, ainda é desconhecido.

Assim, estudos sobre os mecanismos imunológicos, responsáveis, pela eliminação do parasita, resposta inflamatória, alterações genômica dos hospedeiros e associação de comorbidades, como a hipertensão, que possui envolvimento da resposta inflamatória em sua fisiopatologia, podem ter participação neste fenômeno.

Genes relacionados à inflamação e regulação da pressão arterial, como *ECA2* rs2074192 e *TNF-alfa* rs1800629, ainda são pouco compreendidos. E ao associar esses polimorfismos com dados clínicos e comorbidades, podemos tentar compreender a fisiopatologia grave da DC.

3. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Verificar e associar a frequência do polimorfismo de nucleotídeo simples do gene *ECA2* e *TNF-alfa* nas formas crônicas cardíaca e indeterminada da doença de Chagas.

2.2 Objetivos específicos

- I. Verificar e associar os SNPs do gene *ECA2* com dados clínicos e comorbidades como hipertensão, hipercolesterolemia e diabetes;
- II. Verificar e associar os SNPs do gene *TNF-alfa* com dados clínicos e comorbidades como hipertensão, hipercolesterolemia e diabetes;
- III. Verificar a frequência de hipertensão, hipercolesterolemia, obesidade e diabetes nas formas clínicas estudadas.

REFERÊNCIAS

1. DNDI'S- Drugs for Neglected Diseases Initiative. Chagas disease. Acesso em: 27 de agosto de 2024. Disponível em: <https://dndial.org/doencas/doenca-de-chagas/>.
2. WHO - World Health Organization. Chagas disease (also known as American trypanosomiasis). Acesso em: 27 de agosto de 2024. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis)).
3. Nascimento LPGR, Nogueira LMV, Rodrigues ILA, André SR, Graça VV, Monteiro NJ. Prevalência da doença de Chagas associada ao modo de infecção. *Cogitare Enferm.* 2021;26:e73951.
4. WHO. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. First WHO report on neglected tropical diseases.
5. Rocha F, Maranhão MI, Frota TA, Araújo MMC, Silva TKAV, Sousa WWS, et al. Mortalidade por doenças tropicais negligenciadas no Brasil no século XXI: análise de tendências espaciais e temporais e fatores associados. *Revista Panamericana de Salud Pública.*2023; 47(1):1-10.
6. Marin-Neto JA, Rassi Jr A, Oliveira GMM, Correia LCL, Ramos Júnior AN, Luquetti AO, et al. Diretriz da SBC sobre Diagnóstico e Tratamento de Pacientes com Cardiomiopatia da Doença de Chagas – 2023. *Arq Bras Cardiol.* 2023;120(6):e20230269.
7. Ministério da Saúde. Territorialização e vulnerabilidade para doença de Chagas crônica. 2022.
8. Dias JCP, Ramos AN, Gontijo ED, Luquetti A, Shikanai-Yasuda MA, Coura JR, et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. *Epidemiologia e Serviços de Saúde.*2015; 25(21):1–10.
9. Higgs HN, Peterson KJ. Phylogenetic Analysis of the Formin Homology 2 Domain. *Molecular Biology of the Cell.*2005; 16(1):1–13.
10. Rassi A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *The Lancet.*2010; 375(9723):1388–1402.
11. Simões MV, Romano MMD, Schmidt A, Martins KSM, Marin-Neto JA. Chagas Disease Cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Sci.* 2018;31(2):173–89.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Guia de vigilância em saúde: volume 2, 6. ed. rev. – Brasília: Ministério da Saúde, 2024. 3 v. : il. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_v2_6edrev.pdf ISBN 978-65-5993-505-5
13. Cristovão-Silva AC, Brelaz-de-Castro MCA, Hernandez MZ, Pereira VRA. Chagas disease: Immunology of the disease at a glance. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2021; 62:15-22.

14. Santos E, Menezes Falcão L. Chagas cardiomyopathy and heart failure: From epidemiology to treatment. *Revista Portuguesa de Cardiologia*.2020; 39(5):279–8.
15. Ayo CM, Dalalio MM, Visentainer JE, Reis PG, Sippert EÂ, Jarduli LR, et al. Genetic susceptibility to Chagas disease: an overview about the infection and about the association between disease and the immune response genes. *Biomed Res Int*. 2013; 2013:284729.
16. Biolo A, Ribeiro AL, Clausell N. Chagas Cardiomyopathy—Where Do We Stand After a Hundred Years? *Progress in Cardiovascular Diseases*.2010; 52(4):300–16.
17. Navarro EC, Abreu MM, Tavares FC, Corrente JE, Arruda CM, Pereira PCM. Indeterminate Form of Chagas' Disease and Metabolic Syndrome: A Dangerous Combination. *Am J Medicine Medical Sci*.2013; 3(4):68–73.
18. Machado FS, Dutra WO, Esper L, Gollob KJ, Teixeira MM, Factor SM, et al. Current understanding of immunity to *Trypanosoma cruzi* infection and pathogenesis of Chagas disease. *Semin Immunopathol*. 2012;34(6):753-0.
19. Pereira NS, Queiroga TBD, Nunes DF, Andrade CM, Nascimento MSL, Do-Valle-Matta MA, et al. Innate immune receptors over expression correlate with chronic chagasic cardiomyopathy and digestive damage in patients. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018; 12(7):e0006589.
20. Zhou B, Perel P, Mensah GA, Ezzati M. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(11):785-802.
21. Gurgel CBFM, Almeida EA. Frequência da hipertensão arterial em chagásicos crônicos e sua repercussão no coração: estudo clínico e anatomopatológico. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*.2007; 89(3).
22. Guariento ME, Orosz JEB, Gontijo JAR. Interação clínica entre moléstia de Chagas e hipertensão arterial primária em um serviço de referência ambulatorial. *Arq Bras Cardiol*.1998; 70 (6):431–434.
23. Brito, J. Doença de Chagas: aspectos fisiopatológicos e históricos. *Revista Atenas Higeia*.2019; 1(2):54–60.
24. Finocchi C, Sassos D. Headache and arterial hypertension. *Neurological Sciences*.2017; 38(S1):67–2.
25. Hankey GJ. Stroke. *The Lancet*.2017; 389(10069): 641–5.
26. Medeiros C de A, Silva MB de A, Oliveira ALS de, Alves SMM, Barros M das ND da S, Cavalcanti M da GA de M, et al. Mapping the morbidity and mortality of Chagas disease in an endemic area in Brazil. *Rev Inst Med trop S Paulo*. 2022;64:e5.
27. Ojo R, Alare K, Adekanye I, Odedel T, Oladokun O, Akindele Z. Doenças cardiovasculares: uma revisão sistemática das manifestações cardiovasculares da esquistossomose, tripanossomíase africana e doença de Chagas. *J Clin Exp Cardiol*.2022; 13:721.

28. Gurgel CBFM, Miguel Junior A, Mendes CR, Zerbini CO, Carcioni TM. Frequency of hypertension in chronic Chagas' disease: retrospective clinical study. *Arq Bras Cardiol.* 2003;81(6):545–8.
29. Alvarado-Arnez LE, Batista AM, Alves SM, Melo G, Lorena, VMB, Cardoso CC, et al. Single nucleotide polymorphisms of cytokine-related genes and association with clinical outcome in a Chagas disease case-control study from Brazil. *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz.* 2018; 113(6): e170489.
30. Turchetto-Zolet AC, Zanella CM, Turchetto C, Passaia G. Marcadores Moleculares na Era genômica: Metodologias e Aplicações. *Sociedade Brasileira de Genética.* 2017.
31. Yagil, Y.; Yagil, C. Hypothesis. *Hypertension.* 2003; 41(4):871–3.
32. Francischetti EA, Francischetti A, Abreu VG. A emergência de um novo modulador cardiovascular - a 2a enzima de conversão da angiotensina 2 (ECA2). *Rev. SOCERJ.* 2005; 18(1):36–40.
33. Silva JKF, Alvares LE. O gene ACE2 e suas múltiplas funções na Covid-19. *Genética na Escola.* 2021; 16(2):324–1.
34. Zaidel EJ, Forsyth CJ, Novick G, Marcus R, Ribeiro ALP, Pinazo MJ. COVID-19: Implications for People with Chagas Disease. *Glob Heart.* 2020; 15(1):69.
35. Guzik TJ, Nosalski R, Maffia P, Drummond GR. Immune and inflammatory mechanisms in hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 2024;21(6):396-41.
36. Rego-Pérez I, Fernández-Moreno M, Carreira-García V, Blanco FJ. Polimorfismos genéticos y farmacogenética en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2009; 5(6):268-79.
37. Jongeneel CV, Briant L, Udalova IA, Sevin A, Nedospasov SA, Cambon-Thomsen A. Extensive genetic polymorphism in the human tumor necrosis factor region and relation to extended HLA haplotypes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88(21):9717-2.
38. Wilson AG, di Giovine FS, Blakemore AI, Duff GW. Single base polymorphism in the human tumour necrosis factor alpha (TNF alpha) gene detectable by NcoI restriction of PCR product. *Hum Mol Genet.* 1992;1(5):353.
39. Waterer GW, Quasney MW, Cantor RM, Wunderink RG. Septic shock and respiratory failure in community-acquired pneumonia have different TNF polymorphism associations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1599-604.
40. Li YY. Tumor necrosis factor-alpha g308a gene polymorphism and essential hypertension: a meta-analysis involving 2244 participants. *PLoS One.* 2012;7(4):e35408.
41. Santana V, Costa MVG, Lima LR, Silva ICR, Funghetto SS, Stival MM. Análise do polimorfismo genético do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) em idosos com hipertensão arterial. *Estudos Interdisciplinares Sobre O Envelhecimento.* 2021; 26(1).

42. Criado L, Flórez O, Martín J, González CI. Genetic polymorphisms in TNFA/TNFR2 genes and Chagas disease in a Colombian endemic population. *Cytokine*. 2012;57(3):398-401.