

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 23/02/2020.



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

Luiz Roberto de Oliveira Junior

**VITAMINA D E LL-37 EM PACIENTES COM 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. Cilmery Suemi Kurokawa

**Botucatu
2018**

Luiz Roberto de Oliveira Junior

**VITAMINA D E LL-37 EM PACIENTES COM 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

**Botucatu
2018**

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

Oliveira Junior, Luiz Roberto de.

Vitamina D e LL-37 em pacientes com doença de Chagas /
Luiz Roberto de Oliveira Junior. - Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de
Botucatu

Orientador: Cilmerly Suemi Kurokawa

Capes: 40101096

1. Chagas, Doença de. 2. Vitamina D. 3. Catelicidinas.
4. Trypanosoma cruzi. 5. Revisão.

Palavras-chave: Catelicidina; Doença de Chagas; LL-37;
Vitamina D.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais Luiz Roberto de Oliveira e Aparecida Lourdes Silva Oliveira por acreditarem em mim e apoiar incondicionalmente todas as minhas decisões, mesmo sem entender a maioria delas. Sem eles, nada disso seria possível.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter estado presente em todos os momentos de minha vida. Obrigado por iluminar o meu caminho e me dar forças para seguir em frente sempre.

Ao meu pai **Luiz Roberto de Oliveira** que, mesmo em suas poucas palavras, nunca me deixou faltar nada, principalmente a vontade de vencer cada vez mais. Obrigado por ter sido esse exemplo de caráter e honestidade. Eu sou muito feliz e orgulhoso por ser o Pinguim Junior.

À minha mãe **Aparecida Lourdes Silva Oliveira**, por seu amor incondicional. Nenhuma palavra aqui expressaria o quanto sou grato por ser seu filho. Todo o carinho empenhado em cuidar das minhas roupas e preparar minhas “marmitinhas” e todo o amor a mim dispensado, mesmo quando eu não merecia.

Às minhas irmãs **Fernanda, Karoline e Mariana**. Apesar da “distância” que tenho de vocês, o amor e carinho que sinto é imensurável, mesmo que eu não os expresse. Espero contar sempre com vocês, da mesma forma que estarei aqui sempre.

Aos meus sobrinhos **Paulo Sérgio e Gabriel** que, mesmo sem entender o porquê do tio Ju ir embora e passar dias longe, me proporcionam momentos de completa felicidade. Espero que um dia vocês leiam essa dissertação e sintam orgulho de quem o tio Ju se tornou.

A todos os outros familiares que, mesmo sem entender a busca por esse sonho, torceram diariamente pelo meu sucesso.

Enfim, família, agradeço por serem meu alicerce. Verdadeiros exemplos de vida que me guiaram em todas as decisões. Graças ao incentivo de vocês cheguei até aqui e se depender disso, sei que chegarei ainda mais além.

À minha orientadora, **Profa. Dra. Cilmery Suemi Kurokawa**, por ter sido tão dedicada comigo. Obrigado pela paciência e toda sabedoria compartilhada comigo para a concretização deste Mestrado (e eu espero continuar no Doutorado). Agradeço todos os dias por ter encontrado uma orientadora tão humana, compreensiva e postura profissional exemplar. Mesmo diante de algumas dificuldades ao longo do trabalho sempre esteve ao meu lado, me incentivando. Gratidão eterna pela amizade, oportunidade e confiança em mim depositada.

Aos amigos que deixei em **Santa Cruz do Rio Pardo**. Só Deus sabe o quanto senti falta de vocês aqui comigo. Obrigado por estarem aí todas as vezes que precisei e me proporcionarem momentos de alegria e diversão.

Ao meu amigo e segundo pai **Paulo Sérgio Marcato** pelo incentivo e “puxões de orelha” necessários para minha chegada até aqui.

À minha amiga e confidente **Sandra Carla Campanha** por todos os momentos felizes e tristes. Obrigado por me ouvir sempre que precisei.

Aos **amigos de república** por dividirem o apartamento comigo durante esse Mestrado e fazer com que eu me sentisse em casa.

Aos amigos que **Botucatu** me apresentou. Tenham certeza de que a mudança para uma nova cidade e o dia-a-dia foram muito mais leves graças a vocês.

Aos amigos do **Laboratório Clínico do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP)**, em especial à **Rita de Cássia Alves Siqueira Bruder**, que me receberam tão bem durante o início do meu Programa de Aprimoramento Profissional.

À **Dra. Elaine Cristina Navarro** por ter me ensinado e auxiliado durante as coletas no Ambulatório de Doenças Tropicais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP).

Ao **Prof. Dr. Paulo Câmara Marques Pereira** por ter viabilizado a realização desse trabalho no Ambulatório de Doenças Tropicais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), pelos ensinamentos compartilhados e pela participação no Exame Geral de Qualificação.

À **Dra. Érika Alessandra Pelisson Nunes da Costa** pela ajuda com os pacientes do Ambulatório de Doenças Tropicais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), sempre disposta a ajudar e sanar minhas dúvidas referentes à condição clínica do paciente.

Ao **Dr. Rodrigo Mattos dos Santos** pela dedicação a mim dispensada antes, durante e após os experimentos realizados no Laboratório de Doenças Tropicais da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP) e por ter contribuído tanto no Exame Geral de Qualificação.

À minha amiga **Thaysa Buss Carvalho** por ter me acompanhado durante todo esse Mestrado, diante de tantas alegrias e desesperos. Obrigado por ter sido sempre tão paciente e carinhosa comigo. Seremos Mestres juntos, se Deus quiser Doutores e eu te desejo todas as melhores coisas da vida!

À minha amiga **Lariza Maza**, dona de um coração enorme que tive o prazer de conhecer desde o Programa de Aprimoramento Profissional. Obrigado pelo companheirismo. Tenho certeza de que será uma excelente profissional que vai deixar todos cada vez mais orgulhosos.

À minha amiga **Tatiane Fernanda Sylvestre** por levar a amizade além das paredes do Laboratório de Doenças Tropicais da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP) e apresentar, inclusive, sua família maravilhosa! Obrigado por ser minha. Que venham muitas festas para nos divertirmos!

A todos os amigos do **Laboratório de Doenças Tropicais da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP)** – **Adrielle Levorato, Nayore Takamiya, Guilherme Marques, Matheus Fiorine, Carolina Bassetto, Mariana Gatto, Vanessa Manfio, Beatriz Pereira, Camila Marçon, Patrícia Borin, Francilene Capel, Thalita Martins** e tantos outros que passaram por lá. Obrigado por compartilharem diariamente os cafés, almoços, as risadas e até as angústias da pós-graduação. E obrigado por aguentarem minhas conversas e até mesmo meu mau humor. Os levarei sempre guardados em meu coração.

À **Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP)** – Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB).

A todos da **Seção Técnica de Pós-Graduação** da Faculdade de Medicina de Botucatu e em especial à **Bruna Quirino da Silva Jorgetto**, do Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, por ser tão atenciosa e paciente.

Ao **Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem** da Faculdade de Medicina de Botucatu por toda atenção dispensada.

Aos membros titulares e suplentes da Banca de Defesa de Mestrado, **Prof. Dr. Paulo Câmara Marques Pereira, Profa. Dra. Maria Flávia Pereira da Silva, Profa. Dra. Tamara Beres Lederer Goldberg e Prof. Dr. Leonardo Teixeira Lopes de Medeiros**, por aceitarem o convite para participação desse momento tão importante.

À **Unidade de Pesquisa Experimental (UNIPEX)** da Faculdade de Medicina de Botucatu, em especial à **Maria Regina Moretto** pelo auxílio durante meus experimentos.

Aos **funcionários do Ambulatório de Doenças Tropicais** do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP) por prontamente nos auxiliarem, quando necessário, na coleta de sangue dos pacientes.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)** pela concessão de bolsa durante todo o período de realização desse Mestrado.

Enfim, aos **pacientes** que participaram deste trabalho, que cederam seu tempo e material biológico (sangue) para esse estudo.

ΕΠΙΓΡΑΦΕ



- Bill Waterson

"[...] passei o dia andando pelo bairro. Cheguei a pegar meu velho trenó e meu velho cachecol. Há algo de confortável nisso para mim. Subi a colina onde costumava usar o trenó. Havia muitas crianças ali. Eu fiquei vendo elas voarem. Dar saltos e apostar corridas. E pensei que todas aquelas crianças um dia iam crescer. E todas aquelas crianças iam fazer as coisas que nós fazemos. E todos eles beijarão alguém um dia. Mas agora andar de trenó era o bastante. Acho que seria ótimo se bastasse um trenó, mas não é assim."

Stephen Chbosky - As Vantagens de Ser Invisível

RESUMO

Oliveira Junior. LR. **Vitamina D e LL-37 em pacientes com doença de Chagas.** Dissertação (mestrado). Faculdade de Medicina de Botucatu. Universidade Estadual Paulista. Botucatu, 2018.

O texto apresentado faz parte dos estudos sobre doença de Chagas (DC), suas formas clínicas e correlação com morbidades associadas à obesidade e envelhecimento e confeccionado para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais. Ele é dividido em dois capítulos, no qual o primeiro texto compreende uma revisão bibliográfica sobre a doença de Chagas, vitamina D₃ e catelicidina LL-37; e, no segundo capítulo, um artigo com dados descritivos da população de estudo intitulado de “FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR ASSOCIADOS À DOENÇA DE CHAGAS CRÔNICA” e um artigo intitulado de “VITAMINA D₃, CATELICIDINA LL-37 E POLIMORFISMOS DO GENE VDR EM PACIENTES COM A FORMA INDETERMINADA E CARDÍACA DA DOENÇA DE CHAGAS”. Atualmente a DC é uma doença tropical negligenciada em todo o mundo e endêmica em 21 países latino-americanos, com mais de 25 milhões de pessoas em área de risco de transmissão. Afeta de 8 a 10 milhões de pessoas, sendo que no Brasil estima-se que existam 3 milhões de infectados, com 6 mil mortes por ano. Em sua fase crônica, tem a forma cardíaca como a manifestações mais importante da doença, tanto por sua frequência quanto por sua gravidade, com impacto social e financeiro, já que afetam os indivíduos na fase mais produtiva da vida (entre 30 e 50 anos), com altos índices de morbimortalidade. Além dos distúrbios no sistema de condução cardíaco, pode evoluir para manifestações mais graves como cardiomegalia, falência cardíaca e morte súbita. A inexistência de drogas eficazes para tratamento da doença em sua fase crônica requer o uso de terapias auxiliares que controlem os sintomas e melhorem a qualidade de vida dos pacientes, evitando complicações graves, progressão da doença e aumento da sobrevida. Mesmo existindo muitos trabalhos sobre a patogênese, cura e prevenção da DC, poucos associam esses pacientes com o risco de afecções que acometem a população geral. O envelhecimento dessa população tem favorecido aumento de fatores de risco cardiovasculares associados, como hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, dislipidemias, hipotireoidismos, sobrepeso e outras cardiopatias. Essas comorbidades podem dificultar o tratamento e elevar seus gastos, além de afetar a qualidade de vida desses indivíduos infectados e acompanhados nos serviços de saúde. Dessa forma, o primeiro artigo investiga dos dados clínicos dos pacientes atendidos no Ambulatório de Doenças Tropicais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu com o objetivo de verificar as comorbidades associadas ao risco cardíaco. No segundo artigo foi realizada uma abordagem da hipovitaminose D₃ e seu papel na produção de peptídeos antimicrobianos como a catelicidina LL-37 e suas associações com a obesidade que os acompanha. Essa condição foi escolhida devido à sua constante associação com a obesidade e seu papel na resposta imune contra diversos agentes infecciosos, e por ter se tornado um problema de saúde mundial. Esta deficiência pode estar relacionada ao sequestro da mesma pelo tecido adiposo com consequentes efeitos na resposta imune contra o *T. cruzi* e surgimento de manifestações clínicas mais graves da DC.

ABSTRACT

Oliveira Junior. LR. **Vitamin D and LL-37 in patients with Chagas disease.** Dissertação (mestrado). Faculdade de Medicina de Botucatu. Universidade Estadual Paulista. Botucatu, 2018.

The text presented is part of the studies on Chagas disease (CD), its clinical forms and correlation with morbidities associated with obesity and aging and made for the title of Masters in Tropical Diseases. It is divided into two chapters, in which the first text comprises a literature review on Chagas disease, vitamin D₃ and cathelicidin LL-37; and in the second chapter an article with descriptive data from the study population entitled "CARDIOVASCULAR RISK FACTORS ASSOCIATED WITH CHRONIC CHAGAS DISEASE" and an article entitled "VITAMIN D₃, CATELICIDINE LL-37 AND VDR GENE POLYMORPHOSMS IN PATIENTS WITH THE UNDETERMINED AND HEART CHAGAS DISEASE FORM". Currently, CD is a neglected tropical disease worldwide and endemic in 21 Latin American countries, with more than 25 million people at risk of transmission. It affects 8 to 10 million people, and in Brazil it is estimated that there are 3 million infected, with 6 thousand deaths a year. In its chronic phase, it has the cardiac form as the most important manifestations of the disease, as much by its frequency as by its gravity, with social and financial impact, since they affect the individuals in the most productive phase of the life (between 30 and 50 years), with high morbidity and mortality rates. In addition to disturbances in the cardiac conduction system, it can progress to more serious manifestations such as cardiomegaly, heart failure and sudden death. The lack of effective drugs to treat the disease in its chronic phase requires the use of auxiliary therapies that control the symptoms and improve the patients quality of life, avoiding serious complications, disease progression and increased survival. Although there are many works on the pathogenesis, cure and prevention of CD, few associate these patients with the risk of affections that affect the general population. The aging of this population has favored an increase in associated cardiovascular risk factors, such as hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, hypothyroidism, overweight and other heart diseases. These comorbidities may make it difficult to treat and increase their expenses, as well as affecting the quality of life of these infected individuals and being followed up at the health services. Thus, the first article investigates the clinical data of the patients treated at the Clinical for Tropical Diseases of the Medical School of Botucatu with the objective of verifying the comorbidities associated with cardiac risk. In the second article, an approach was performed on hypovitaminosis D₃ and its role in the production of antimicrobial peptides such as cathelicidin LL-37 and its associations with accompanying obesity. This condition was chosen because of its constant association with obesity and its role in the immune response against various infectious agents, and because it has become a global health problem. This deficiency may be related to the kidnapping of the same by adipose tissue with consequent effects on the immune response against *T. cruzi* and onset of more severe clinical manifestations of CD.

LISTA DE
ABREVIATURAS E
SIGLAS

1 α ,25(OH)2D3 – 1 α ,25-dihidroxitamina D3
25(OH)D3 – 25-hidroxitamina D3
7-DHC – 7-deidrocolesterol
ATPIII – Adult Treatment Panel III
CCC – Cardiopatia Chagásica Crônica
CMIA – Imunoensaio Quimioluminescente de Micropartículas
DC – Doença de Chagas
DM – Diabetes Mellitus
DTNs – Doenças Tropicais Negligenciadas
ECG – Eletrocardiograma
EED – Esôfago Estomago e Duodeno
ELISA – Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ERO – Espécie Reativa de Oxigênio
EUA – Estados Unidos da América
HA – Hipertensão Arterial
HAI – Hemoaglutinação Indireta
HCV – Vírus da Hepatite C
HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana
IFI – Imunofluorescência Indireta
IMC – Índice de Massa Corpórea
IOM – Institute of Medicine
NCEP – National Cholesterol Education Program
OMS – Organização Mundial de Saúde
OPAS – Organização Pan Americana de Saúde
PCR – Polymerase Chain Reaction PTH – Paratormônio
RFLP – Polimorfismo de Fragmento de Restrição
RSV – Vírus Sincicial Respiratório
RXR – Receptor de Ácido Retinóico
SBEM – Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
SNP – Polimorfismo de Nucleotídeo Únicos
TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VDR – Receptor de Vitamina D

SUMÁRIO

CAPÍTULO I - Revisão Bibliográfica.....	20
1. INTRODUÇÃO	21
1.1. Doença de Chagas	22
1.2. Vitamina D	31
1.3. Vitamina D e o Sistema Imune.....	39
1.4. Catelicidina e os Peptídeos Antimicrobianos	42
2. OBJETIVOS	45
2.1. Objetivo Geral	46
2.2. Objetivos Específicos.....	46
3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
CAPÍTULO II	66
ARTIGO I: Fatores de Risco Cardiovascular Associados à Doença de Chagas Crônica	67
Resumo	68
Introdução.....	69
Pacientes e Métodos	71
Resultados.....	74
Discussão	79
Conclusão.....	84
Agradecimentos.....	84
Referências.....	85
ARTIGO II: Vitamina D ₃ , Catelicidina LL-37 e Polimorfismos do Gene VDR em Pacientes com a Forma Indeterminada e Cardíaca da Doença de Chagas.....	89
Resumo	90
Introdução.....	91
Pacientes e Métodos	95
Resultados.....	101
Discussão	105
Conclusão.....	110
Agradecimentos.....	111
Referências.....	111
CONSIDERAÇÕES FINAIS	119
ANEXOS	121

CAPÍTULO I -
Revisão
Bibliográfica

Agradecimentos

Os autores agradecem equipe de enfermagem e médicos do Ambulatório de Doenças Tropicais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu e ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP). Este trabalho obteve auxílio de bolsa de mestrado CAPES para o aluno Luiz Roberto de Oliveira Junior e Thaysa Buss Carvalho.

Referências

1. Dias J, Silveira A, Schofield C. The Impact of Chagas Disease Control in Latin America - A Review. *Mem Inst Oswaldo Cruz Rio Janeiro*. 2002;97(5):603–12.
2. Bonney KM. Chagas disease in the 21st century: a public health success or an emerging threat? *Parasite*. 2014;21:11.
3. Hotez PJ, Bottazzi ME, Strych U, Chang L-Y, Lim YAL, Goodenow MM, et al. Neglected tropical diseases among the Association of Southeast Asian Nations (ASEAN): overview and update. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(4):e0003575.
4. Nóbrega AA Da, Araújo WN De, Vasconcelos AMN. Mortality due to chagas disease in Brazil according to a specific cause. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;91(3):528–33.
5. Perez-Molina J a, Perez-Ayala A, Parola P, Jackson Y, Odolini S, Lopez-Velez R. EuroTravNet: imported Chagas disease in nine European countries, 2008 to 2009. *Euro Surveill*. 2011;16(37):1–5.
6. Lee BY, Bacon KM, Bottazzi ME, Hotez PJ. Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(4):342–8.
7. Franco-Paredes C, Von A, Hidron A, Rodríguez-Morales AJ, Tellez I, Barragán M, et al. Chagas disease: an impediment in achieving the Millennium Development Goals in Latin America. *BMC Int Health Hum Rights*. 2007;7(1):7.
8. Higgs HN, Peterson KJ. Phylogenetic analysis of the formin homology 2 domain. *Mol Biol Cell*. 2005;16(1):1–13.
9. Junqueira Junior LF. Insights into the clinical and functional significance of

- cardiac autonomic dysfunction in Chagas disease. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012;45(2):243–52.
10. Figueirêdo S da S, Carvalho TN, Nóbrega BB da, Ribeiro FA de S, Teixeira K-I-SS, Ximenes CA. Caracterização radiográfica das manifestações esofagogastrointestinais da doença de Chagas. *Radiol Bras.* 2002;35(5):293–7.
 11. Santos CM dos, Cassiani R de A, Dantas RO. Avaliação clínica da deglutição na doença de Chagas. *Rev da Soc Bras Fonoaudiol.* 2011;16(2):215–20.
 12. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect Dis.* 2001;1(2):92–100.
 13. Nunes MCP, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(9):767–76.
 14. Coura JR. Chagas disease: what is known and what is needed - A background article. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2007;102 Suppl 1:113–22.
 15. Rocha MOC, Nunes MCP, Ribeiro AL. Morbidity and prognostic factors in chronic chagasic cardiopathy. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009;104 Suppl 1:159–66.
 16. Vago AR, Andrade LO, Leite AA, d'Avila Reis D, Macedo AM, Adad SJ, et al. Genetic characterization of *Trypanosoma cruzi* directly from tissues of patients with chronic Chagas disease: differential distribution of genetic types into diverse organs. *Am J Pathol.* 2000;156(5):1805–9.
 17. Macedo AM, Pena SDJ. Genetic Variability of *Trypanosoma cruzi*: Implications for the Pathogenesis of Chagas Disease. *Parasitol Today.* 1998;14(3):119–24.
 18. Macedo AM, Machado CR, Oliveira RP, Pena SD. *Trypanosoma cruzi*: genetic structure of populations and relevance of genetic variability to the pathogenesis of chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2004;99(1):1–12.
 19. Oliveira BG, Abreu MNS, Abreu CDG, Rocha MO da C, Ribeiro AL. Health-related quality of life in patients with Chagas disease. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011;44(2):150–6.
 20. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with t. *Circulation.* 2009;119(14):1977–2016.
 21. Munari DB, Lucchese R, Medeiros M. Reflexões sobre o uso de atividades grupais na atenção a portadores de doenças crônicas. *Ciência, Cuid e Saúde.* 2009;8(0):148–54.
 22. Kamiji MM, Oliveira RB de. O perfil dos portadores de doença de Chagas, com

- ênfase na forma digestiva, em hospital terciário de Ribeirão Preto, SP. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005;38(4):305–9.
23. Almeida EA de, Barbosa Neto RM, Guariento ME, Wanderley J da S, Souza ML de. Apresentação clínica da doença de Chagas crônica em indivíduos idosos. Clinical presentation of chronic Chagas disease in elderly individuals. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2007;40(3):311–5.
 24. Navarro EC, Goto RL, Ricoboni IS, Corrente JE, Henriques RMS, Neves SL, et al. Seroprevalence of chagasic infection in young individuals in a Blood Center in the State of São Paulo, Brasil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2013;55(4):245–50.
 25. Souza W De, Maria T, Carvalho U De, Barrias ES, de Souza W, de Carvalho TMU. Review on *Trypanosoma cruzi*: Host Cell Interaction. *Int J Cell Biol.* 2010;2010:1–19.
 26. Geraix J, Ardisson LP, Marcondes-Machado J, Pereira PCMCM. Clinical and nutritional profile of individuals with chagas disease. *Brazilian J Infect Dis.* 2007;11(4):411–4.
 27. Lips P. Worldwide status of vitamin D nutrition. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121(1–2):297–300.
 28. González L, Ramos-Trautmann G, Díaz-Luquis GM, Pérez CM, Palacios C. Vitamin D status is inversely associated with obesity in a clinic-based sample in Puerto Rico. *Nutr Res.* 2015;35(4):287–93.
 29. Palacios C, Pérez CM, Guzmán M, Ortiz AP, Ayala A, Suárez E. Association between adiposity indices and cardiometabolic risk factors among adults living in Puerto Rico. *Public Health Nutr.* 2011;14(10):1714–23.
 30. Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis.* 2009;205(1):255–60.
 31. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys.* 2000;374(2):334–8.
 32. Toubi E, Shoenfeld Y. The role of vitamin D in regulating immune responses. *Isr Med Assoc J.* 2010;12(3):174–5.
 33. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect.* 2006;134(6):1129–40.
 34. Etten E van, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: Basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;97(1–2):93–101.
 35. Alvarez-Rodriguez L, Lopez-Hoyos M, Garcia-Unzueta M, Amado JA, Cacho PM, Martinez-Taboada VM. Age and low levels of circulating vitamin D are associated with impaired innate immune function. *J Leukoc Biol.*

- 2012;91(5):829–38.
36. Staeva-Vieira TP, Freedman LP. 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits IFN-gamma and IL-4 levels during in vitro polarization of primary murine CD4+ T cells. *J Immunol.* 2002;168(3):1181–9.
 37. Jeng L, Yamshchikov A V, Judd SE, Blumberg HM, Martin GS, Ziegler TR, et al. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med.* 2009;7:28.
 38. Lorente F, Fontan G, Jara P, Casas C, Garcia-Rodriguez MC, Ojeda JA. Defective neutrophil motility in hypovitaminosis D rickets. *Acta Paediatr Scand.* 1976;65(6):695–9.
 39. Rico-Mata R, De Leon-Rodriguez LM, Avila EE. Effect of antimicrobial peptides derived from human cathelicidin LL-37 on *Entamoeba histolytica* trophozoites. *Exp Parasitol.* 2013;133(3):300–6.
 40. Barlow PG, Svoboda P, Mackellar A, Nash AA, York IA, Pohl J, et al. Antiviral Activity and Increased Host Defense against Influenza Infection Elicited by the Human Cathelicidin LL-37. *PLoS One.* 2011;6(10):e25333.
 41. Wong JH, Ng TB, Legowska A, Rolka K, Hui M, Cho CH. Antifungal action of human cathelicidin fragment (LL13–37) on *Candida albicans*. *Peptides.* 2011;32(10):1996–2002.
 42. Niyonsaba F, Ushio H, Nakano N, Ng W, Sayama K, Hashimoto K, et al. Antimicrobial peptides human beta-defensins stimulate epidermal keratinocyte migration, proliferation and production of proinflammatory cytokines and chemokines. *J Invest Dermatol.* 2007;127(3):594-604.
 43. Sonawane A, Santos JC, Mishra BB, Jena P, Progida C, Sorensen OE, et al. Cathelicidin is involved in the intracellular killing of mycobacteria in macrophages. *Cell Microbiol.* 2011;13(10):1601–17.
 44. Sigurdardottir SL, Thorleifsdottir RH, Guzman AM, Gudmundsson GH, Valdimarsson H, Johnston A. The anti-microbial peptide LL-37 modulates immune responses in the palatine tonsils where it is exclusively expressed by neutrophils and a subset of dendritic cells. *Clin Immunol.* 2012;142(2):139–49.
 45. Bartley J. Vitamin D: emerging roles in infection and immunity. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8(12):1359–69.
 46. Schaubert J, Gallo RL. Expanding the roles of antimicrobial peptides in skin: alarming and arming keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2007;127(3):510–2.
 47. Koczulla AR, Bals R. Antimicrobial peptides: current status and therapeutic potential. *Drugs.* 2003;63(4):389–406.
 48. Sutton ALM, MacDonald PN. Vitamin D: more than a “bone-a-fide” hormone. *Mol Endocrinol.* 2003;17(5):777–91.

49. Hewison M. Vitamin D and immune function: autocrine, paracrine or endocrine? *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2012;243:92–102.
50. Ramagopalan S V, Heger A, Berlanga AJ, Maugeri NJ, Lincoln MR, Burrell A, et al. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution. *Genome Res.* 2010;20(10):1352–60.
51. Peixoto P V., Klem MAP, França TN, Nogueira VA. Vitamin D poisoning in animals. *Pesqui Veterinária Bras.* 2012;32(7):573–94.
52. Pike JW, Meyer MB. The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39(2):255–69. 53. Hewison M, Zehnder D, Bland R, Stewart PM. 1 α -Hydroxylase and the action of vitamin D. *J Mol Endocrinol.* 2000;25(2):141–8.
54. Morris HA, Anderson PH. Autocrine and paracrine actions of vitamin d. *Clin Biochem Rev.* 2010;31(4):129–38.
55. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JBJ, Pols HAP, Van Leeuwen JPTM. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene.* 2004;338(2):143–56.
56. Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chim Acta.* 2006;371(1–2):1–12.
57. Fang Y, van Meurs JBJ, D'Alesio A, Jhamai M, Zhao H, Rivadeneira F, et al. Promoter and 3'-untranslated-region haplotypes in the vitamin d receptor gene predispose to osteoporotic fracture: the rotterdam study. *Am J Hum Genet.* 2005;77(5):807–23.
58. Harvey JJ, Brant SR, Knutson JR, Han MK. SNP analysis using catacleave probes. *J Clin Lab Anal.* 2008;22(3):192–203.
59. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen T V., et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature.* 1994;367(6460):284–7.
60. Gross C, Krishnan A V., Malloy PJ, Eccleshall TR, Zhao X-Y, Feldman D. The Vitamin D Receptor Gene Start Codon Polymorphism: A Functional Analysis of FokI Variants. *J Bone Miner Res.* 1998;13(11):1691–9.
61. Faraco JH, Morrison NA, Baker A, Shine J, Frossard PM. Apal dimorphism at the human vitamin D receptor gene locus. *Nucleic Acids Res.* 1989;17(5):2150.
62. Zhao D-D, Yu D-D, Ren Q-Q, Dong B, Zhao F, Sun Y-H. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to childhood asthma: A meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(4):423–9.
63. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo LMQ, Vieira JGH, Maeda SS, et al. Prevalência da deficiência, insuficiência de vitamina D e hiperparatiroidismo secundário em idosos institucionalizados e moradores na comunidade da cidade de São Paulo, Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metabol;*

- 2007;51(3):437–42.
64. Martini LA, Verly E, Marchioni DML, Fisberg RM. Prevalence and correlates of calcium and vitamin D status adequacy in adolescents, adults, and elderly from the Health Survey—São Paulo. *Nutrition*. 2013;29(6):845–50.
 65. Adorini L. Intervention in autoimmunity: The potential of vitamin D receptor agonists. *Cell Immunol*. 2005;233(2):115–24.
 66. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(2):80–90.
 67. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med (Berl)*. 2010;88(5):441–50.
 68. Jeffery LE, Raza K, Hewison M. Vitamin D in rheumatoid arthritis—towards clinical application. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;12(4):201–10.
 69. Jeffery LE, Burke F, Mura M, Zheng Y, Qureshi OS, Hewison M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol*. 2009;183(9):5458–67.
 70. Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, Peek E, Urry Z, Richards DF, et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest*. 2006;116(1):146–55.
 71. Pilz S, Tomaschitz A. Role of vitamin D in arterial hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8(11):1599–608.
 72. Gorman S, Buckley AG, Ling K-M, Berry LJ, Fear VS, Stick SM, et al. Vitamin D supplementation of initially vitamin D-deficient mice diminishes lung inflammation with limited effects on pulmonary epithelial integrity. *Physiol Rep*. 2017;5(15).
 73. Fischer KD, Hall SC, Agrawal DK. Vitamin D Supplementation Reduces Induction of Epithelial-Mesenchymal Transition in Allergen Sensitized and Challenged Mice. Chu HW, editor. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149180.
 74. Arboleda Alzate JF, Rodenhuis-Zybert IA, Hernández JC, Smit JM, Urcuqui-Inchima S. Human macrophages differentiated in the presence of vitamin D3 restrict dengue virus infection and innate responses by downregulating mannose receptor expression. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(10):e0005904.
 75. Riek AE, Oh J, Darwech I, Worthy V, Lin X, Ostlund RE, et al. Vitamin D3 supplementation decreases a unique circulating monocyte cholesterol pool in patients with type 2 diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;
 76. Martineau AR, Wilkinson KA, Newton SM, Floto RA, Norman AW, Skolimowska K, et al. IFN-gamma- and TNF-independent vitamin D-inducible human

- suppression of mycobacteria: the role of cathelicidin LL-37. *J Immunol.* 2007;178(11):7190–8.
77. Kolls JK, McCray PB, Chan YR, Chan YR. Cytokine-mediated regulation of antimicrobial proteins. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(11):829–35.
 78. Johansson J, Gudmundsson GH, Rottenberg ME, Berndt KD, Agerberth B. Conformation-dependent antibacterial activity of the naturally occurring human peptide LL-37. *J Biol Chem.* 1998;273(6):3718–24.
 79. Bowdish DME, Davidson DJ, Hancock REW. A re-evaluation of the role of host defence peptides in mammalian immunity. *Curr Protein Pept Sci.* 2005;6(1):35–51.
 80. Niyonsaba F, Hirata M, Ogawa H, Nagaoka I. Epithelial cell-derived antibacterial peptides human beta-defensins and cathelicidin: multifunctional activities on mast cells. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2003;2(3):224–31.
 81. Oppenheim JJ, Biragyn A, Kwak LW, Yang D. Roles of antimicrobial peptides such as defensins in innate and adaptive immunity. *Ann Rheum Dis.* 2003;62 Suppl 2:ii17-21.
 82. Scott MG, Davidson DJ, Gold MR, Bowdish D, Hancock REW. The human antimicrobial peptide LL-37 is a multifunctional modulator of innate immune responses. *J Immunol.* 2002;169(7):3883–91.
 83. Tjabringa GS, Aarbiou J, Ninaber DK, Drijfhout JW, Sørensen OE, Borregaard N, et al. The antimicrobial peptide LL-37 activates innate immunity at the airway epithelial surface by transactivation of the epidermal growth factor receptor. *J Immunol.* 2003;171(12):6690–6.
 84. Yang D, Biragyn A, Hoover DM, Lubkowski J, Oppenheim JJ. Multiple Roles of Antimicrobial Defensins, Cathelicidins, and Eosinophil-Derived Neurotoxin in Host Defense. *Annu Rev Immunol.* 2004;22(1):181–215.
 85. Mandic Havelka A, Yektaei-Karin E, Hultenby K, Sørensen O, Lundahl J, Berggren V, et al. Maternal plasma level of antimicrobial peptide LL37 is a major determinant factor of neonatal plasma LL37 level. *Acta Paediatr.* 2010;99(6):836–41.
 86. Whitfield GK, Remus LS, Jurutka PW, Zitzer H, Oza AK, Dang HT, et al. Functionally relevant polymorphisms in the human nuclear vitamin D receptor gene. *Mol Cell Endocrinol.* 2001;177(1–2):145–59.
 87. Bid HK, Mishra DK, Mittal RD. Vitamin-D receptor (VDR) gene (Fok-I, Taq-I & Apa-I) polymorphisms in healthy individuals from north indian population. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2005;6(2):147–52.
 88. Selvaraj P, Kurian SM, Chandra G, Reetha AM, Charles N, Narayanan PR. Vitamin D receptor gene variants of BsmI, ApaI, TaqI, and FokI polymorphisms in spinal tuberculosis. *Clin Genet.* 2004;65(1):73–6.

89. Neela VSK, Suryadevara NC, Shinde VG, Pydi SS, Jain S, Jonnalagada S, et al. Association of Taq I, Fok I and Apa I polymorphisms in Vitamin D Receptor (VDR) gene with leprosy. *Hum Immunol.* 2015;76(6):402–5.
90. Sortica VA, Cunha MG, Ohnishi MDO, Souza JM, Ribeiro-dos-Santos ÂKC, Santos SEB, et al. Role of IL6, IL12B and VDR gene polymorphisms in Plasmodium vivax malaria severity, parasitemia and gametocytemia levels in an Amazonian Brazilian population. *Cytokine.* 2014;65(1):42–7.
91. Leon Rodriguez DA, Carmona FD, González CI, Martin J. Evaluation of VDR gene polymorphisms in Trypanosoma cruzi infection and chronic Chagasic cardiomyopathy. *Sci Rep.* 2016;6:31263.

CONSIDERAÇÕES
FINAIS

A DC em sua fase crônica está presente principalmente na população idosa, a qual também está sujeita ao surgimento de diversas comorbidades que podem intensificar as lesões cardiovasculares. Diante disso, torna-se necessário a adoção de medidas que acompanhem esses pacientes e controlem essas comorbidades.

A existência de uma relação entre a DC crônica em sua forma cardíaca e os baixos níveis séricos de vitamina D₃ – que tem um papel importante na defesa do organismo e no envelhecimento – reforça a presença desta comorbidade (hipovitaminose D₃), que se tratada poderia trazer benefícios no controle das comorbidades associadas à idade e à própria DC.

O tratamento dessas comorbidades, associadas ou não com a DC, poderiam trazer uma melhora na qualidade de vida do paciente, diminuindo o risco de doenças cardiovasculares e suas consequências.