

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINAS E MINERAIS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE CHAGAS: PERCEPÇÕES A PARTIR DE ESTUDOS EM ANIMAIS E HUMANOSYsabele Yngrydh Valente Silva¹, Ana Beatriz da Silva¹, Ellany Gurgel Cosme do Nascimento¹**RESUMO**

Estima-se que exista pelo menos um milhão de pessoas infectadas por *T. cruzi* no Brasil. O tratamento clínico desta patologia deve ser feito com orientação dietética, alimentos anti-inflamatórios, lavagens esofágicas com sonda e utilização de protetores da mucosa esofágica, e dependendo do quadro, com o auxílio medicamentoso. Assim, este estudo tem como objetivo descrever como as medidas terapêuticas nutricionais podem contribuir para a melhora clínica de pacientes diagnosticados com Doença de Chagas. Trata-se de uma revisão descritiva, com busca de alta sensibilidade. A seleção dos artigos ocorreu entre abril de 2023 e dezembro de 2023 nas bases de dados: Medline (PubMed), EMBASE (Elsevier) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Durante as buscas, foram identificados 339 artigos, sendo 179 na MEDLINE via PUBMED, 100 na EMBASE e 61 na BVS. Após exclusões por duplicidade e por não contemplar a temática, restaram 13 artigos para análise na íntegra. Observou-se que a suplementação de componentes antioxidantes e anti-inflamatórios demonstrou efeito benéfico em doenças parasitárias reduzindo estresse oxidativo nas fases aguda e crônica da doença, melhora efeito antiparasitário do tratamento, modulam respostas imunológicas e oxidantes envolvidas nos distúrbios internacionais e cardíacos causados pela infecção, bem como, melhora favorável no perfil lipídico e inflamatório. Concluiu-se que o nutriente mais citado foi o Selênio, contudo, há uma pequena quantidade de estudos disponíveis testados em humanos e ainda não há uma metodologia definida sobre a suplementação de vitaminas e/ou minerais, mas que estes exercem o seu papel antioxidante e anti-inflamatório, reduzindo os efeitos adversos da patologia.

Palavras-chave: Doença de Chagas. *Trypanosoma cruzi*. Tratamento dietético. Terapia nutricional.

E-mail dos autores:
ysabelevalentin@gmail.com
ana20241002010@alu.uern.br
ellanygurgel@uern.br

ABSTRACT

Effects of vitamin and mineral supplementation in the treatment of chagas disease: perceptions from studies in animals and humans

It is estimated that there are at least one million people infected with *T. cruzi* in Brazil. The clinical treatment of this pathology should be done with dietary guidance, anti-inflammatory foods, esophageal washings with a probe, and the use of esophageal mucosal protectors, and depending on the case, with the aid of medication. Thus, this study aims to describe how nutritional therapeutic measures can contribute to the clinical improvement of patients diagnosed with Chagas disease. It is an integrative review, with a high-sensitivity search. The article selection occurred between April 2023 and December 2023 in the following databases: Medline (PubMed), EMBASE (Elsevier), and Virtual Health Library (BVS). During the searches, 339 articles were identified, with 179 in MEDLINE via PUBMED, 100 in EMBASE, and 61 in BVS. After exclusions for duplication and not addressing the theme, 13 articles remained for full analysis. It was observed that the supplementation of antioxidant and anti-inflammatory components demonstrated a beneficial effect in parasitic diseases, reducing oxidative stress in the acute and chronic phases of the disease, improving the antiparasitic effect of the treatment, modulating immune and oxidative responses involved in the international and cardiac disorders caused by the infection, as well as, a favorable improvement in lipid and inflammatory profile. It was concluded that the most cited nutrient was Selenium, however, there is a small amount of available studies tested in humans and there is still no defined methodology on the supplementation of vitamins and/or minerals, but that these exert their antioxidant and anti-inflammatory role, reducing the adverse effects of the pathology.

Key words: Chagas Disease. *Trypanosoma cruzi*. Dietary Treatment. Nutritional Therapy.

1 - Universidade do Estado do Rio Grande do Norte, Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil.

INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DC) é causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi* e ainda hoje representa um grande problema de saúde pública com mais de oito milhões de pessoas infectadas somente na América Latina, sendo o Brasil um dos três países com maior número de infectados (Pinto, 2013).

Endêmica em 21 países das Américas, a infecção pelo *T. cruzi* acomete aproximadamente 6 milhões de pessoas, com incidência anual de 30 mil casos novos na região, ocasionando, em média, 14.000 mortes/ano e 8.000 recém-nascidos infectados durante a gestação.

Estima-se que cerca de 70 milhões de pessoas vivem em áreas de exposição e correm o risco de contrair a doença (Martins-Melo, Ramos, Alencar, 2016).

Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que no Brasil, atualmente, há pelo menos um milhão de pessoas infectadas por *T. cruzi*. Em estudos recentes, as estimativas variaram de 1,9 a 4,6 milhões de pessoas, provavelmente, mais próximo atualmente à variação de 1,0 a 2,4% da população.

Reflexo disso é a elevada carga de mortalidade por DC no País, representando uma das quatro maiores causas de mortes por doenças infecciosas e parasitárias. Nos últimos 10 anos, foram registrados em média 4.000 óbitos a cada ano no País, tendo como causa básica a DC (Brasil, 2021).

Essa patologia corresponde ao grupo de doenças infecciosas que afetam, na sua maior parte, a população mais vulnerável. Um aspecto que contribui para a manutenção dessa situação diz respeito à baixa prioridade recebida por essas doenças no âmbito das políticas públicas e dos serviços de saúde (Werneck, Hasselmann, Gouvêa, 2011).

A DC pode ser classificada em quatro formas, são elas: forma indeterminada, cardíaca, digestiva ou cardiodigestiva (mista ou associada).

A forma indeterminada é a apresentação assintomática da infecção, que pode durar anos. A forma cardíaca tem como principal característica clínica a insuficiência cardíaca congestiva. A forma digestiva se manifesta devido a alterações morfológicas e funcionais no trato gastrointestinal. Em relação ao tempo e parasitemia, pode se apresentar de forma aguda, diagnosticada até dois meses a

partir da infecção, ou como forma crônica, sendo diagnosticada além desse período inicial (Brasil, 2021; Lana, Tafuri, 2005).

Essas alterações caracterizam-se principalmente pelo alargamento do esôfago (megaesôfago) e/ou do cólon (megacólon), o que pode causar dificuldades na alimentação, deglutição e trânsito intestinal, levando a sintomas como constipação severa, dor abdominal, e perda de peso. Com isso, podem interferir significativamente na absorção de nutrientes.

Essas complicações digestivas impactam a capacidade do corpo de processar, digerir e absorver adequadamente os nutrientes dos alimentos consumidos, o que pode levar a diversas consequências nutricionais e de saúde (Lana, Tafuri, 2005).

O tratamento clínico deve ser feito com orientação dietética, alimentos anti-inflamatórios, lavagens esofágicas com sonda e utilização de protetores da mucosa esofágica. A consistência da dieta oral dependerá do grau de disfagia, sendo normalmente necessária a dieta líquida (Ruocco e colaboradores, 2009).

Nos estágios iniciais do megacólon podem ser tratados por manipulação da dieta, com utilização de alimentos ricos em celulose e suco de frutas, administração de laxativos e ocasionais enemas (Caruso, 2002).

Em pacientes que já se encontram em estágio avançado da doença de Chagas, também conhecido como fase crônica que ocorre anos ou até décadas após a infecção inicial pelo *Trypanosoma cruzi*, geralmente, não respondem positivamente ao acréscimo de fibras à alimentação, que pode favorecer a formação de fecalomas.

Portanto, prioriza-se, a utilização de uma alimentação pobre em alimentos formadores de resíduos intestinais, como a lactose, sacarose, frutose em excesso, fibras, cafeína e bebidas alcoólicas.

Alimentos com ação laxativa, antioxidante e anti-inflamatório poderão ter uma ação benéfica nessa fase (Ruocco e colaboradores, 2009).

Diante do exposto, o objetivo deste estudo é investigar os potenciais benefícios da suplementação de nutrientes e/ou minerais na melhora da resposta terapêutica em modelos animais e humanos da doença de Chagas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de uma revisão de literatura descritiva, realizada com dados secundários por meio de análise documental. Os dados foram coletados com busca de alta sensibilidade, seguindo a pergunta científica norteadora: “Como a nutrição pode contribuir para a melhora clínica de pacientes diagnosticados com Doença de Chagas?”.

A busca ocorreu entre o período de abril de 2023 a dezembro de 2023, nas bases de dados: Medline (PubMed), EMBASE (Elsevier) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os critérios de inclusão foram: artigos científicos que apresentem dados primários escritos em todas as línguas. Os critérios de exclusão foram: não apresentar correlação com a pergunta norteadora e estudos duplicados.

Os descritores foram previamente pesquisados considerando o vocabulário controlado para indexação de artigos do

Medical Subject Headings (Mesh), do Embase Subject Headings (Emtree) e do Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), pelos quais foram encontrados: “Chagas Disease”, “Trypanosoma cruzi”, “Infections, Trypanosoma cruzi”, “Therapy, Nutrition”, “Medical Nutrition Therapy”, “Science, Nutritional”.

Foi utilizado o operador booleano OR para combiná-los com os seus sinônimos, já o operador booleano AND foi usado para unir os descritores, promovendo a associação entre eles. Não foi utilizado nenhum critério ou filtro restritivo, considerando-se que a seleção dessa ferramenta reduziria substancialmente a quantidade de artigos indexados.

O processo de extração de dados dos artigos que passaram por triagem foi realizado de maneira independente pela pesquisadora como demonstrado no fluxograma da seleção de artigos para a revisão integrativa (figura 1). A coleta de dados foi realizada por dois revisores de forma independente.

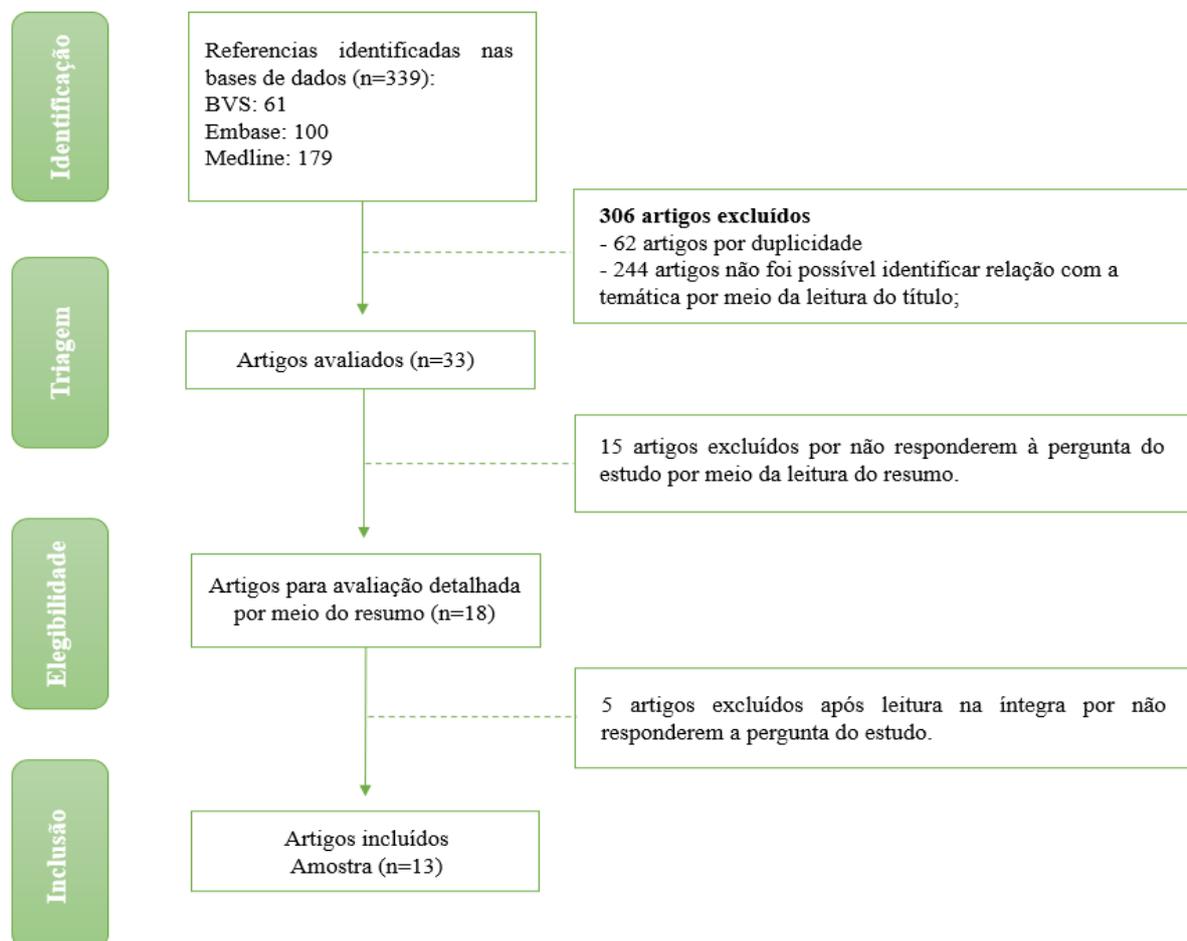


Figura 1 - Fluxograma da pesquisa. Fonte: autoria própria (2023)

Foi utilizado o aplicativo Rayyan, desenvolvido pelo QCRI (Qatar Computing Research Institute), que auxilia os autores na identificação e seleção de artigos.

Foram identificados 339 artigos, sendo 179 na MEDLINE via PUBMED, 100 na EMBASE e 61 na BVS. Após importar as referências para o Rayyan, 62 artigos foram excluídos com base no critério de duplicidade. Dos 277 artigos restantes, 244 artigos foram excluídos (208 após a leitura do título e 36 por o título não responder à pergunta do estudo).

Dos 33 artigos restantes, 15 foram excluídos após a leitura do resumo, restando 18 artigos para leitura completa. Por fim, 5 artigos foram excluídos após a leitura completa, sendo 13 artigos selecionados para compor a amostra do estudo (Figura 1).

A busca revelou algumas limitações, como por exemplo, a carência de estudos e testes com os nutrientes analisados em seres humanos. A maior parte dos estudos analisaram a eficácia da suplementação em camundongos.

RESULTADOS

Para analisar os resultados dos estudos selecionados, foram consideradas informações relacionadas aos objetivos dos estudos (tabela 1), autores, ano de publicação, local do estudo, tempo de seguimento do estudo, tipo do estudo, intervenção, dose de suplementação e principais achados (tabela 2), toda a sumarização da tabela foi extraída dos estudos.

Tabela 1 - Objetivos dos estudos selecionados

Selênio
Analisou se a deficiência de Selênio aumenta a gravidade da influência da dieta deficiente em Se no curso da infecção por T. cruzi em camundongos (Davis e colaboradores, 1998).
Avaliou se a deficiência de selênio aumenta a gravidade da miopatia inflamatória na doença de Chagas (Gomez, Solana, Levander, 1998).
Investigou se a suplementação de selênio em baixas doses contribui para a diminuição de danos cardíacos em experimentos (Souza e colaboradores, 2003).
Estudou o papel do selênio na motilidade e morfologia intestinal em um modelo murino de infectado (Souza e colaboradores, 2010).
Ômega 3
Investigou os efeitos da suplementação de LC n-3 PUFA na chave hematológica in vivo e respostas imunológicas a uma infecção aguda por T. cruzi em camundongos (Lovo-Martins e colaboradores, 2017).
Investigou os efeitos dos PUFAs ômega-3 em marcadores de inflamação e perfil lipídico em pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica. Como resultados, os autores citaram (Silva e colaboradores, 2017).
Vitamina C
Verificou a eficácia da vitamina C (ácido ascórbico) no combate ao insulto oxidativo causado pelo T. cruzi durante o desenvolvimento da fase crônica da doença de Chagas (Marim e colaboradores, 2015).
Avaliou a eficácia da vitamina C em minimizar o dano oxidativo na doença de Chagas, em camundongos infectados com T. cruzi (Castanheira e colaboradores, 2018).
L-arginina
Avaliou os efeitos da suplementação de arginina durante a fase aguda da infecção no desenvolvimento da cardiopatia chagásica crônica em camundongos (Carbajosa e colaboradores, 2018).
Investigou se a suplementação de L-arginina reduz a mortalidade e melhora o resultado da doença em camundongos infectados com T. cruzi (Narde e colaboradores, 2021).
Zinco
Avaliou os efeitos da suplementação de zinco na resposta imune durante o curso da doença experimental (Brazão e colaboradores, 2009).
B12
Investigou a capacidade da vitamina B12 controlar a parasitemia no modelo murino, mostrando seu efeito combinado com o tratamento com Benzonidazol (Bnz) (Cicarelli e colaboradores, 2012).

Terapia antioxidante

Avaliou o mérito das vitaminas C e E como terapia antioxidante para minimizar o dano induzido pelo estresse oxidativo em um modelo experimental da doença de Chagas (Tieghi e colaboradores, 2017).

Fonte: autoria própria (2023).

Tabela 2 - Sumarização dos trabalhos incluídos.

Ano do estudo	Local do estudo	Tempo	Tipo de estudo	Intervenção	Principais achados
1998	EUA	70 dias	Estudo de caso (camundongos)	Selênio G0:0-16ppm	A suplementação emergiu como uma estratégia promissora para fortalecer a imunidade durante infecções microbianas, atuando como antioxidante. Este estudo indica um efeito benéfico da suplementação durante a infecção murina por <i>T. cruzi</i> , evidenciado pela redução da parasitemia e aumento da longevidade.
2002	Argentina	28 dias	Análise histológica Níveis de parasitemia Avaliação histológica (camundongos)	Selênio G1: 0,2g/g G2: 0,0g/g	O baixo nível de selênio mostrou um efeito prejudicial no desfecho da doença de Chagas experimental em camundongos, levando à paralisia dos membros posteriores, miosite crônica mais severa e substituição fibrótica das células musculares esqueléticas.
2003	Brasil	360 dias	Efeito direto in vitro do Se contra o <i>T. cruzi</i> . (camundongos)	Selênio G1: 0,15ppm G2: 0,25-16ppm	A suplementação com uma dose mais baixa resultou em níveis de parasitemia e curvas de sobrevivência semelhantes às do grupo controle. Por outro lado, a suplementação com uma dose mais alta mostrou uma redução dose-dependente da parasitemia, com significância estatística para a concentração mais alta. Não foram observadas mudanças significativas nas taxas de sobrevivência. No entanto, houve uma redução no dano cardíaco em camundongos infectados que receberam a dose mais alta da suplementação.
2009	Brasil	21 dias	Histopatologia; níveis séricos de IFN-c (camundongos)	Zinco G0: 20mg/kg	Em camundongos jovens, foram observadas maiores concentrações de IFN-C e NO, que diminuíram durante a fase crônica em animais infectados mais velhos. No grupo jovens suplementados, foi observada redução do infiltrado inflamatório, do peso do coração e do número de cargas de amastigotas. Já no grupo dos velhos, os ninhos de amastigotas

					estavam ausentes com reduzido infiltrado de células inflamatórias.
2010	EUA	100 dias	Parasitemia; Imagem de ressonância magnética; Teste de motilidade de carvão (camundongos)	Selênio G1: 2ppm G2: 3ppm G3: 0ppm	A motilidade intestinal aumentou significativamente em camundongos suplementados com selênio em comparação com o grupo não suplementado e não foi significativamente diferente da motilidade intestinal em camundongos não infectados. Esses resultados sugerem que o selênio pode ser uma opção viável para modular processos inflamatórios, imunológicos ou respostas antioxidantes envolvidas em distúrbios intestinais causados pela doença.
2012	Argentina	15 dias	Efeito antiparasitário Estudo de caso controle Ensaio in vivo (camundongos)	B12 G1: 15 M G2: 30 M G3: 60 M	A cianocobalamina demonstrou uma forte atividade antiparasitária. Além disso, os antioxidantes ditiotreitol e ácido ascórbico aumentaram a suscetibilidade do parasita à ação citotóxica da vitamina. A adição de B12 melhorou a redução da parasitemia em camundongos tratados com benzonidazol.
2015	Brasil	180 dias	Suplementação Vitamina C (camundongos)	Vitamina C G1: 60mg G2: 500mg	Os animais submetidos à dose mais elevada de vitamina C (500mg) exibiram maior dano tecidual na fase crônica da doença de Chagas, possivelmente devido às ações paradoxais da substância, que, nesta patologia, pode ter atuado como pró-oxidante ou pró-inflamatório em comparação com que receberam doses menores ou nenhuma vitamina.
2017	Brasil	15 dias	Intervenção (camundongos)	Ômega 3 EPA: ~18 ÿg DHA: 11 ÿg	Melhora na leucopenia, trombocitopenia e reduziu o parasitismo cardíaco nos estágios iniciais da infecção por T. cruzi, além de diminuir os níveis de óxido nítrico circulante e cardíaco.
2017	Brasil	56 dias	Ensaio clínico duplo-cego unicêntrico. Citocinas, glicemia de jejum, lipídios e perfil antropométrico foram avaliados (humanos)	Ômega 3 EPA: 1,8g DHA: 1,2g	Melhorias favoráveis no perfil lipídico e inflamatório de pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica, incluindo uma redução nos níveis de triglicerídeos e melhorias na concentração de IL-10.

2017	Brasil	120 dias	Terapia antioxidante (camundongos)	Terapia antioxidante G1: 500mg G2: 800UI G3: 500mg + 800UI	Foi observada uma redução do estresse oxidativo nas fases aguda e crônica da doença de Chagas devido à ação antioxidante das vitaminas C e E. Além disso, um efeito sinérgico foi detectado quando as vitaminas foram coadministradas durante a infecção.
2018	Brasil	180 dias	Parasitemia; histopatologia e imunohistoquímica (camundongos)	Vitamina C G0: 0,164m	Na fase aguda, os animais apresentaram menor parasitemia e processos inflamatórios. Já na fase crônica, houve uma redução na capacidade redutora férrica do plasma e nas concentrações de ácido úrico, além da mobilização da bilirrubina, que apresentou maior concentração plasmática. Isso indica uma cooperação entre antioxidantes endógenos não enzimáticos para combater o aumento do estresse oxidativo.
2018	Espanha	30 dias	Metabolitos, expressão proteica, macrófagos, histologia, ECG (camundongos)	L-arginina G0: 3,75 mg/ml	A suplementação resultou em diminuição da parasitemia e da carga parasitária cardíaca, melhorando o escore clínico e a sobrevivência. Além disso, os ECGs melhoraram em camundongos suplementados, sugerindo que a suplementação modula a infecção e a função cardíaca, o que a torna um potencial biomarcador de patologia.
2021	Brasil	24 dias	Citocinas inflamatórias; análise morfométrica; parasitemia (camundongos)	L-arginina G0: 10mg	A suplementação com baixas doses durante a fase aguda demonstrou benefícios, como a melhora nos níveis de citocinas inflamatórias em condições crônicas. No entanto, durante a fase aguda, essa terapia promoveu fibrogênese cardíaca em longo prazo, o que pode ser prejudicial, principalmente para a contratilidade miocárdica de pacientes crônicos.

ID: identificação do estudo de acordo com a numeração que se encontra no referencial teórico. G0: Apenas um grupo experimental. G1: Grupo 1. G2: Grupo 2. G3: Grupo 3

Observou-se que a suplementação de componentes antioxidantes e anti-inflamatórios podem demonstrar efeito benéfico em doenças parasitárias. Os estudos que verificaram a eficácia do selênio na DC demonstram funcionar como um antioxidante que pode aumentar a imunidade e a longevidade durante a infecção microbiana. Os achados mostraram que os níveis de parasitemia de camundongos suplementados foram significativamente

menores ($p < 0,01$) do que em camundongos não suplementados (Davis e colaboradores, 1998). O baixo nível de Se demonstrou ter um efeito deletério no resultado da doença de Chagas experimental em camundongos, resultando em paralisia dos membros posteriores, miosite crônica mais grave e substituição fibrótica das células musculares esqueléticas (Gomez, Solana, Levander, 2002).

Observou-se dilatação dos intestinos semelhante nos grupos de camundongos infectados. O diâmetro médio do lúmen do intestino aumentou em 65% e o aumento foi reduzido para 29% quando suplementados com 2 ppm de selênio na água potável.

Com 3 ppm de selênio na ração, o diâmetro do lúmen também foi significativamente reduzido.

Em sumo, efeitos benéficos nas alterações digestivas podem atuar modulando as respostas inflamatórias, imunológicas e antioxidantes envolvidas nos distúrbios intestinais e cardíacos causados pela infecção por *T. cruzi* (Souza e colaboradores, 2003).

A suplementação de Selênio não leva a uma proteção geral durante a infecção, mas pode ajudar a proteger o coração de danos inflamatórios. O efeito do Selênio no curso da infecção por *T. cruzi* depende do parasita-hospedeiro empregado e ainda da dosagem suplementada. Neste estudo os resultados mostraram uma diminuição dose-dependente da parasitemia, significativa para a concentração mais alta (Souza e colaboradores, 2010).

Acerca da suplementação de ômega 3, os achados mostram que a suplementação com óleo de peixe reduziu o óxido nítrico circulante e cardíaco em 7 e 12 dpi, respectivamente. Também alterou PGE2 *ex vivo* e citocina e produção de quimiocinas por esplenócitos isolados de camundongos não infectados e infectados. Sugerindo que a administração oral de LC n-3 PUFA de óleo de peixe pode ter efeitos benéficos sobre o hospedeiro no curso inicial de uma infecção por *T. cruzi* (Lovo-Martins e colaboradores, 2017).

Um estudo de Silva e colaboradores (2017) encontraram achados onde o grupo de PUFA's ômega-3 demonstrou maiores melhorias nos triglicerídeos séricos e nos níveis de IL-10 em comparação com os controles após 8 semanas de intervenção.

Quanto a suplementação de vitamina C, os resultados mostraram que os camundongos que receberam uma dose maior de suplementação (500mg) apresentaram maior produção de ROS no plasma e no miocárdio, maior grau de inflamação e necrose nos músculos esqueléticos do que aqueles que receberam uma dose menor ou nenhuma vitamina C (Marim e colaboradores, 2015).

Também se observou interações complexas entre os sistemas antioxidantes do hospedeiro e do parasita com a vitamina

atuando de forma contraditória e simultânea, pois em determinados momentos da fase aguda atuou como pró-inflamatório e pró-oxidante por aumentar a concentração de óxido nítrico e diminuindo o GSH, em outros, atuou como um antioxidante aumentando as concentrações de FRAP e ácido úrico.

Durante a fase crônica, apesar da presença de cooperação entre antioxidantes, observou-se que na dosagem testada não foi capaz de conter o estresse oxidativo causado pela DC (Castanheira e colaboradores, 2018).

A ação antioxidante das vitaminas C e E reduziu o estresse oxidativo nas fases aguda e crônica da doença de Chagas, como a redução férrica dos níveis plasmáticos (FRAP) e glutatona (GSH). Tudo isso com efeito marcante da administração conjunta, indicando seu sinergismo inerente (Tieghi e colaboradores, 2017).

A suplementação de arginina, mesmo numa terapia de baixa dose e curta duração com arginina durante a fase aguda da infecção por *T. cruzi* apresentou pequenos benefícios porque poderia melhorar o nível de citocinas inflamatórias do hospedeiro em condições crônicas. Revelaram ainda, que a suplementação de arginina durante a fase aguda promoveu fibrogênese cardíaca em longo prazo, o que pode ser prejudicial principalmente para a contratilidade miocárdica de pacientes crônicos (Narde e colaboradores, 2021).

Na suplementação dietética com L-arginina em hospedeiros infectados, isoladamente ou em combinação com outras drogas antiparasitárias, identificou que pode ser útil para combater a infecção, superando parcialmente a inibição da iNOS e permitindo uma eliminação mais eficiente do parasita pelo óxido nítrico (Carbajosa e colaboradores, 2018).

Os achados do estudo Brazão e colaboradores (2009) mostram que em animais jovens, infectados e suplementados, foram observadas maiores concentrações de IFN-c e óxido nítrico, porém o os corações dos grupos suplementados apresentaram redução do infiltrado inflamatório, peso do coração e número de cargas de amastigotas. Já os animais infectados mais velhos que receberam suplementação durante a fase crônica, observam-se concentrações diminuídas de óxido nítrico e IFN-c e reduzido infiltrado de células inflamatórias. Ou seja, o zinco poderia controlar a carga parasitária durante a fase

aguda da doença, consequentemente prevenindo as respostas deletérias provocadas pelo parasita.

Os resultados do estudo de Ciccarelli e colaboradores (2012) mostraram que a medicação (benzonidazol) é insatisfatória por conta de seus efeitos colaterais tóxicos, como anorexia, vômito, polineuropatia periférica e dermatopatia alérgica. Em contrapartida, a suplementação de B12 raramente apresenta efeitos colaterais e é um medicamento de venda livre. Os resultados do estudo mostraram que a administração de vitaminas juntamente com benzonidazol foi capaz de melhorar o efeito antiparasitário do tratamento, mostrando seu potencial como candidato a novas modalidades terapêuticas para o tratamento da doença de Chagas.

DISCUSSÃO

O estudo demonstrou que o composto 26 derivado do Selênio exibe um perfil melhor do que o 28 e o Benzonidazol (BZN), atendendo aos requisitos mais rigorosos *in vitro* para potenciais agentes anti-Chagas. Ele mostrou maior atividade e menor toxicidade que o BZN após tratamento *in vivo*, conforme indicado por diferentes ensaios, como monitoramento de parasitemia, PCR, IS ou análise bioquímica. Além disso, camundongos tratados com BZN e composto 26 apresentaram reativação de parasitemia semelhante (Martín-Escolano e colaboradores, 2021).

Esse composto derivado do Selênio apresentou uma reativação de aproximadamente 65% e 60% nas fases aguda e crônica, respectivamente, sendo ligeiramente mais eficaz que o BZN. Comparado ao BZN, o composto 26 mostrou maior atividade, com baixos níveis de parasitemia durante toda a fase aguda por 48 dias. É importante notar que o composto 26 causou uma redução evidente da parasitemia desde o início do tratamento, desaparecendo até no 12º dia após o início do tratamento.

Além disso, a parasitemia dos ratos tratados com o composto 26 foi resolvida até o 48º dia após o início do tratamento, ou seja, 7 dias antes da parasitemia dos ratos não tratados e daqueles tratados com BZN (Martín-Escolano e colaboradores, 2021).

Outro estudo realizado em um modelo experimental de tirosinemia demonstrou que a suplementação com w-3 PUFA atenuou as

alterações nos níveis de citocinas induzidas pela exposição à tirosina em regiões cerebrais de ratos infantis, sendo finalmente considerada como uma terapia adjuvante neuroprotetora para tirosinemias e anti-inflamatórias (Antonini e colaboradores, 2019).

Já outro estudo identificou que a vitamina C também melhorou as disfunções sistólicas e diastólicas mediadas por quimioterápicos e os danos estruturais. Esses resultados sugerem um papel cardioprotetor da Vit C na cardiomiopatia, reduzindo o estresse oxidativo/nitrosativo, a inflamação e a apoptose, bem como melhorando as proteínas transportadoras de Vit C (Akolkar e colaboradores, 2017).

A L-arginina é o substrato para a formação de Óxido Nítrico. O estudo de Venardos e colaboradores (2015) indicam que a via L-arginina-NO é prejudicada e contribui para uma lesão miocárdica associada. É importante ressaltar que esses achados mostram resultados sobre os mecanismos celulares pelos quais a combinação de insulina e L-arginina, quando associados, exercem maiores efeitos cardioprotetores em comparação com cada tratamento sozinho.

A atividade antichagásica sob a suplementação de zinco ou cobre e encontraram que esses sais podem formar compostos antiparasitários muito ativos, os resultados biológicos mostraram potente efeito do composto, exibindo atividade contra o *T. cruzi* em baixas concentrações, resultando em diversas alterações ultraestruturais que podem levar à morte dos parasitas. A estratégia de combinar zinco ou cobre com fluconazol (flz) mostrou-se particularmente eficiente para aumentar a atividade de FLZ contra *T. cruzi* (Azevedo-França e colaboradores, 2022).

Refletindo sobre a deficiência de b12 associada aos riscos cardiovasculares, de acordo com o estudo de Liu e colaboradores (2022) níveis séricos baixos e altos de vitamina B12 foram significativamente associados a maior risco de mortalidade por doenças cardiovasculares com síndrome metabólica. Os autores citam ainda, que esse nutriente é essencial para a biossíntese de nucleotídeos e aminoácidos. A deficiência de vitamina B12 está associada à anemia e à função cognitiva de populações no geral.

A terapia antioxidante (vitamina C e E) em pacientes chagásicos crônicos demonstrou atenuar o insulto oxidativo (evidenciado pela redução da peroxidação lipídica e teores de

cabonil de proteína). Os autores citam ainda que suplementação de vitamina E atenuou o insulto oxidativo promovido pela terapia com benznidazol (Jelicks e colaboradores, 2011).

Os estudos analisados apresentaram algumas fragilidades. Foi destacado o potencial terapêutico do selênio na melhora da resposta imune contra infecções microbianas, sugerindo a necessidade de investigações futuras em humanos com doença de Chagas.

Além disso, são necessários estudos que avaliem a suplementação em pacientes chagásicos, especialmente no contexto da cardiomiopatia crônica. É crucial realizar estudos em seres humanos para entender melhor os efeitos clínicos da suplementação, especialmente na cardiomiopatia chagásica crônica.

Além disso, são necessárias investigações adicionais sobre os mecanismos de ação da vitamina C em interação com o parasita, assim como sobre a combinação de suplementos com drogas antiparasitárias, bem como, a necessidade inclui análises detalhadas da função cardíaca após tratamento com arginina, o papel das vitaminas B12 e Bnz no tratamento da DC, e a compreensão dos mecanismos antioxidantes das vitaminas C e E na modulação do sistema imunológico e sua interação com o parasita. Seria importante investigar se essas vitaminas têm alguma interação direta com o parasita ou se estão agindo principalmente através da modulação do sistema imunológico do hospedeiro.

CONCLUSÃO

O tratamento suplementar da doença de Chagas nas pesquisas realizadas em sua maioria em camundongos, sugere benefícios de nutrientes como selênio, zinco, vitamina B12, ômega 3, L-arginina e vitamina C, que podem fortalecer o sistema imunológico, auxiliar na saúde do sistema nervoso, prevenir anemias, oferecer efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, e melhorar a função vascular e imune.

Esses suplementos podem apoiar o tratamento da doença, mas seus efeitos específicos necessitam de avaliação individualizada.

Destaca-se o selênio como o nutriente mais proeminente, porém a disponibilidade de pesquisas conduzidas em seres humanos é limitada nas principais bases de dados da área da saúde.

Este déficit de investigações abrange todos os nutrientes abordados nos desfechos analisados. É importante ressaltar que a recomendação de suplementação deve estar associada a uma modificação nos padrões alimentares e estilo de vida, com preferência por alimentos naturais.

A inserção desses elementos na dieta não contribui apenas para a saúde alimentar, mas também pode constituir uma abordagem benéfica, promovendo melhorias prognósticas significativas na gestão da condição clínica em questão.

No entanto, as investigações revelam a ausência de uma metodologia estabelecida concernente à suplementação dos compostos delineados no estudo, embora alguns deles demonstram eficácia no desempenho de suas funções antioxidantes e anti-inflamatórias, reduzindo os efeitos adversos associados à patologia em análise.

Diante desse cenário, sugere-se a realização de estudos clínicos randomizados e controlados para avaliar os efeitos específicos das suplementações em pacientes com doença de Chagas e suas formas clínicas.

Além disso, investigações sobre a interação entre esses nutrientes e a resposta imunológica do hospedeiro seriam valiosas para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes, especialmente aqueles conduzidos em populações humanas.

REFERÊNCIAS

- 1-Akolkar, G.; Dias, D.S.V.; Ayyappan, P.; Bagchi, A.K.; Jassal, D.S.; Salemi, V.M.C. Vitamin C Mitigates Oxidative/Nitrosative Stress And Inflammation In Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. *American Journal Of Physiology-Heart And Circulatory Physiology*, Vol. 313. Num. 4. 2017. p. 795-809.
- 2-Antonini, R.; Scaini, G.; Michels, M.; Matias, M.B.; Schuck, P.F.; Ferreira, G.C. Effects of Omega-3 Fatty Acids Supplementation on Inflammatory Parameters After Chronic Administration Of L-Tyrosine. *Metabolic Brain Disease*. Vol. 35. Num. 2. 2019. p. 295-303.
- 3-Azevedo-França, J.A.; Barrias, E.; Franco, C. H.J.; Villarreal, W.; Vieira, E.G.; Ferreira, A.M. C. Promising Fluconazole Based Zinc (II) And Copper (II) Coordination Polymers Against Chagas Disease. *Journal of Inorganic Biochemistry*. Vol. 233. 2022. p. 111834.

- 4-Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. 5 Edição Brasília. Ministério da Saúde. 2021.
- 5-Brazão, V.; Caetano, L.C.; Filipin, M.V.; Santello, F.H.; Toldo, M.P.A.; Prado, J.C. Trypanosoma Cruzi: the effects of zinc supplementation in the immune response during the course of experimental disease. *Experimental Parasitology*. Vol. 121. Num. 1. 2009. p. 105-109.
- 6-Carbajosa, S.; Rodríguez-Ángulo, H.O.; Gea, S.; Chillón-Marinas, C.; Poveda, C.; Maza, M.C. L-Arginine supplementation reduces mortality and improves disease outcome in mice infected with Trypanosoma Cruzi. *Plos Neglected Tropical Diseases*. Vol. 12. Num. 1. 2018. p. E0006179.
- 7-Caruso, L. Distúrbios do Trato Digestório. In: Cuppari, L. (Ed). *Nutrição: Guia de Medicina Ambulatorial e Hospitalar Unifesp/Escola Paulista de Medicina*. Editora Manole. 2002. p. 201-219.
- 8-Castanheira, J.R.P.T.; Castanho, R.E.P.; Rocha, H.; Pagliari, C.; Duarte, M.I.S.; Therezo, A.L.S. Paradoxical Effects of Vitamin C In Chagas Disease. *Parasitology International*. Vol. 67. Num. 5. 2018. p. 547-555.
- 9-Ciccarelli, A.B.; Frank, F.M.; Puente, V.; Malchiodi, E.L.; Batlle, A.; Lombardo, M.E. Antiparasitic Effect of Vitamin B12 on Trypanosoma Cruzi. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Vol. 56. Num. 10. 2012. p. 5315-5320.
- 10-Davis, C.D.; Brooks, L.; Calisi, C.; Bennett, B.J.; McElroy, D.M. Beneficial Effect of Selenium Supplementation During Murine Infection with Trypanosoma Cruzi. *The Journal of Parasitology*. Vol. 84. Num. 6. 1998. p. 1274.
- 11-Gomez, R.M.; Solana, M.E.; Levander, O.A. Host Selenium Deficiency Increases The Severity of Chronic Inflammatory Myopathy In Trypanosoma Cruzi-Inoculated Mice. *Journal of Parasitology*. Vol. 88. Num. 3. 2002. p. 541-547.
- 12-Jelicks, L.A.; Souza, A.P.; Araújo-Jorge, T.C.; Tanowitz, H.B. Would Selenium Supplementation Aid In Therapy for Chagas Disease? *Trends In Parasitology*. Vol. 27. Num. 3. 2011. p. 102-105.
- 13-Lana, M.; Tafuri, W.L. Trypanosoma Cruzi E Doença De Chagas. In: Neves, D.P.; Melo, A.L.; Linardi, P.M.; Vitor, R.W.A. (Eds). *Parasitologia Humana*. Atheneu. 2005. p. 85-108.
- 14-Liu, Y.; Geng, T.; Wan, Z.; Lu, Q.; Zhang, X.; Qiu, Z. Associations of serum folate and vitamin b12 levels with cardiovascular disease mortality among patients with type 2 Diabetes. *Jama Network Open*. Vol. 5. Num. 1. 2022. p. 2146124.
- 15-Lovo-Martins, M.I.; Malvezi, A.D.; Silva, R.V.; Zanluqui, N.G.; Tatakahara, V.L.H.; Câmara, N.O. Fish oil supplementation benefits the murine host during the acute phase of a parasitic infection from Trypanosoma Cruzi. *Nutrition Research*. Vol. 41. 2017. p. 73-85.
- 16-Marim, R.G.; Gusmão, A.S.; Castanho, R.E.P.; Deminice, R.; Therezo, A.L.; Jordão Júnior, A.A. Effects of Vitamin C Supplementation on The Chronic Phase of Chagas Disease. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. Vol. 57. Num. 3. 2015. p. 245-250.
- 17-Martín-Escolano, R.; Etxebeste-Mitxelorena, M.; Martín-Escolano, J.; Plano, D.; Rosales, M. J.; Espuelas, S. Selenium Derivatives As Promising Therapy for Chagas Disease: In Vitro And In Vivo Studies. *Acs Infectious Diseases*. Vol. 7. Num. 6. 2021. p. 1727-1738.
- 18-Martins-Melo, F.R.; Ramos, A.N.; Alencar, C.H.; Heukelbach, J. Mortality from Neglected Tropical Diseases In Brazil, 2000-2011. *Bulletin of The World Health Organization*. Vol. 94. Num. 2. 2016. p. 103-110.
- 19-Narde, M.B.; Domingues, E.L.C.B.; Gonçalves, K.R.; Viana, M.L.; Zanini, M.S.; Lima, W.G. L-Arginine Supplementation Increases Cardiac Collagenogenesis In Mice Chronically Infected With Berenice-78 Trypanosoma Cruzi Strain. *Parasitology International*. Vol. 83. 2021. p. 102345.
- 20-Pinto, D.J.C. Human Chagas Disease and Migration In the Context of Globalization: Some Particular Aspects. *Journal of Tropical Medicine*. Vol. 2013. 2013. p. 789758.

21-Ruocco, M.A.C.; Geraix, J.; Pereira, A.P.A.; Navarro, A.M. Paciente Chagásico: Megacólon e Megaesôfago. *Revista Simbio-Logias*. Vol. 2. Num. 1. 2009.

22-Silva, P.S.; Mediano, M.F.F.; Silva, G.M.; Brito, P.D.; Cardoso, C.S.A.; Almeida, C.F. Omega-3 Supplementation on inflammatory markers in patients with chronic chagas cardiomyopathy: a randomized clinical study. *Nutrition Journal*. Vol. 16. Num. 1. 2017. p. 1-9.

23-Souza, A.P.; Oliveira, G.M.; Vanderpas, J.; Castro, S.L.; Rivera, M.T.; Araújo-Jorge, T.C. Selenium supplementation at low doses contributes to the decrease in heart damage in experimental *Trypanosoma Cruzi* Infection. *Parasitology Research*. Vol. 91. Num. 1. 2003. p. 51-54.

24-Souza, A.P.; Sieberg, R.; Li, H.; Cahill, H.R.; Zhao, D.; Araújo-Jorge, T.C. The Role Of Selenium In Intestinal Motility And Morphology In A Murine Model of *Typanosoma Cruzi* Infection. *Parasitology Research*. Vol. 106. Num. 6. 2010. p. 1293-1298.

25-Tieghi, T.D.M.; Manca, C.C.; Garcia, L.C.T.; Castanho, R.E.P.; Therezo, A.L.S.; Frei, F. Evaluation of Antioxidant Therapy In Experimental Chagas Disease. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. Vol. 50. Num. 2. 2017. p. 184-193.

26-Venardos, K.M.; Rajapakse, N.W.; Williams, D.; Hoe, L.S.; Peart, J.N.; Kaye, D.M. Cardio-Protective effects of combined l-arginine and insulin: mechanism and therapeutic actions in myocardial ischemia-reperfusion injury. *European Journal of Pharmacology*. Vol. 769. 2015. p. 64-70.

27-Werneck, G.L.; Hasselmann, M.H.; Gouvêa, T.G. Panorama dos estudos sobre nutrição e doenças negligenciadas no brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*. Vol. 16. Num. 1. 2011. p. 39-62.

Autor correspondente:
Ysabele Yngrydh Valente Silva
ysabelevalentin@gmail.com

Recebido para publicação em 17/06/2024
Aceito em 07/11/2024