



Universidade Federal do Triângulo Mineiro
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Infectologia

SUELI NORONHA BORGES

COINFECÇÃO *TRYPANOSOMA CRUZI* / HIV E REATIVAÇÃO DA DOENÇA DE CHAGAS EM UMA COORTE SUBMETIDA À AVALIAÇÃO PARASITOLÓGICA ENTRE 1995 E 2019 NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO, UBERABA / MINAS GERAIS.

Uberaba

2021

SUELI NORONHA BORGES

COINFECÇÃO *TRYPANOSOMA CRUZI* / HIV E REATIVAÇÃO DA DOENÇA DE CHAGAS EM UMA COORTE SUBMETIDA À AVALIAÇÃO PARASITOLÓGICA ENTRE 1995 E 2019 NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO, UBERABA / MINAS GERAIS.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Infectologia, área de concentração Clínica das Doenças Infecciosas e Parasitárias, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciência.

Orientadora: Profa. Dra. Eliane Lages Silva.

Uberaba

2021

Catálogo na fonte:

Biblioteca da Universidade Federal do Triângulo Mineiro

B734c Borges, Sueli Noronha
Coinfecção *Trypanosoma cruzi* / HIV e reativação da Doença de Chagas em uma coorte submetida à avaliação parasitológica entre 1995 e 2019 no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba / Minas Gerais / Sueli Noronha Borges. -- 2021.
85 f. : il., graf., tab.

Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical e Infectologia) --
Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2021
Orientadora: Profa. Dra. Eliane Lages Silva

1. Doença de Chagas. 2. *Trypanosoma cruzi*. 3. HIV. 4. Coinfecção.
5. Reativação de infecção. 6. Linfócito T CD4-Positivo. I. Lages-Silva, Eliane.
II. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. III. Título.

CDU 616.937

SUELI NORONHA BORGES

COINFECÇÃO *TRYPANOSOMA CRUZI* / HIV E REATIVAÇÃO DA DOENÇA DE CHAGAS EM UMA COORTE SUBMETIDA À AVALIAÇÃO PARASITOLÓGICA ENTRE 1995 E 2019 NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO, UBERABA / MINAS GERAIS.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Infectologia, área de concentração Clínica das Doenças Infecciosas e Parasitárias, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciência.

Uberaba, 10 de dezembro de 2021.

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Eliane Lages Silva - Orientadora
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Profa. Dra. Ana Maria de Castro
Universidade Federal de Goiás

Prof. Dr. Wendell Meira
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, fonte de toda vida, pela sua misericórdia e benevolência para comigo.

À minha mãe, exemplo de vida e dedicação incondicional às filhas, e às minhas irmãs.

Ao meu marido, pela paciência, compreensão e apoio e ao meu querido filho, presente de Deus em minha vida.

À minha orientadora, Profa. Dra. Eliane Lages Silva, pela oportunidade, apoio, dedicação, carinho, confiança e orientação prestadas durante a elaboração desta dissertação.

Aos servidores e professores do curso de PPGMTI pelo apoio e ao Prof. Dr. Dalmo Correia Filho que disponibilizou material referente a contagem de células T CD4+ e Carga Viral utilizados nessa dissertação.

Ao laboratório de Tripanossomatídeos da disciplina de Parasitologia pela disponibilização da listagem dos exames de hemocultura e microhematócrito.

Aos acadêmicos Lilian, Mayara e Jorge Marson pela disponibilização de dados que complementaram a presente dissertação.

Aos alunos do curso do PPMTI que cursaram disciplinas comigo, pela amizade, pelo empréstimo de materiais, pelas aulas particulares e pelo apoio e incentivo nos diversos momentos difíceis, nos quais pensei em desistir do curso. Porém, palavras amigas deram-me forças para continuar e hoje concluir mais um projeto em minha vida.

Aos membros das bancas de qualificação e defesa pelas suas considerações.

RESUMO

Trypanosoma cruzi é o agente etiológico da doença de Chagas que ocorre entre 6 e 8 milhões de pessoas, a maioria na América Latina. A Síndrome da imunodeficiência Humana / SIDA ou *Acquired Immune Deficiency Syndrome* / AIDS é uma infecção crônica degenerativa detectada, atualmente, em 38 milhões de pessoas e causada pelos vírus da imunodeficiência humana 1 (HIV-1) e 2 (HIV-2). A disseminação do HIV nas regiões endêmicas para doença de Chagas gerou a coinfeção *Trypanosoma cruzi* / HIV. Nesse trabalho foi avaliado o perfil da reativação da doença de Chagas em uma coorte de indivíduos com a coinfeção *Trypanosoma cruzi* / HIV detectada entre indivíduos chagásicos que realizaram exames parasitológicos para detecção de *Trypanosoma cruzi* no Hospital de Clínicas da UFTM / Uberaba / Minas Gerais entre 1995 e 2019. A coinfeção foi identificada em 6,6% (99/1501) desses indivíduos, os quais apresentaram média de idade de $51,6 \pm 10,5$ anos, sem diferença em relação aos gêneros e idade ($p > 0,05$). Esses foram procedentes, sobretudo, dos Estados de Minas Gerais (64,6%) e São Paulo (24,2%). No grupo de indivíduos coinfectados não houve diferença significativa entre as médias de LT-CD4+ nos gêneros masculino e feminino ($p = 0,17$), porém, a carga viral foi menor no gênero masculino ($p = 0,0208$). A reativação da doença de Chagas ocorreu em 23,2% (23/99) dos indivíduos, com taxa de reativação de 24,2% (24/99), 2 reativações/1 caso. O parasito foi detectado no sangue em 54,2%, no sangue e líquido em 29,1% e no líquido em 16,7%. Entre os indivíduos reativados não houve diferença entre a distribuição de acordo com o gênero ($p > 0,05$) e média de idade, contudo, em relação aos não reativados apresentaram média de idade mais elevada ($p = 0,024$). A taxa de mortalidade foi maior ($p = 0,0050$) no grupo com reativação e foi associada à invasão no sistema nervoso central em 71,4% dos casos, ao gênero feminino ($p = 0,0017$), LT-CD4+ < 200 células/mm³ e carga viral mais elevada. A contagem de LT-CD4+ no grupo de não reativados foi mais elevada em relação ao grupo de reativados ($p = 0,0186$). A distribuição da carga viral entre os indivíduos com reativação e sem reativação não apresentou diferença, porém, o valor de p ficou no limiar da significância ($p = 0,0510$). Em relação à distribuição por gênero, verificou-se que, a média de LT-CD4+ no grupo de reativados foi menor ($p = 0,0109$) no gênero masculino, sem diferença ($p > 0,05$) em relação a carga viral. No grupo de não reativados a média de LT-CD4+ não apresentou diferença entre os gêneros ($p = 0,4480$), entretanto a carga viral foi menor no masculino ($p = 0,0462$).

Os indivíduos coinfectados apresentaram 47,3% das amostras de hemoculturas positivas, associadas à carga viral mais elevada e menor contagem de LT-CD4+ ($p < 0,0001$), e as negativas à níveis mais elevados de LT-CD4+ e menor carga viral. A positividade na hemocultura foi mais elevada ($p = 0,0008$) entre as amostras dos indivíduos reativados (63,1%) do que entre os não reativados (40,9%), o grupo reativado apresentou menor contagem de LT-CD4+ e maior carga viral que o não reativado. Na coinfeção *Trypanosoma cruzi* / HIV foram identificados três perfis de reativação da doença de Chagas de acordo com os valores de LT-CD4+ e carga viral: Grupo A: sem imunossupressão (LT-CD4+ > 204 células/mm³) e carga viral baixa/moderada; Grupo B: imunossupressão (LT-CD4+ ≤ 215 células/mm³) e carga viral elevada; Grupo C: imunossupressão (LT-CD4+ < 200 células/mm³) e carga viral baixa/moderada. Os dados encontrados abrem novas perspectivas para melhor classificação e monitoramento da reativação da doença na coinfeção *Trypanosoma cruzi* / HIV-AIDS.

Palavras-chave: Doença de Chagas. *Trypanosoma cruzi*. HIV. Coinfeção. Reativação de infecção. Linfócito T CD4 positivo.

ABSTRACT

Trypanosoma cruzi is the etiologic agent of Chagas disease that occurs between 6 and 8 million people, most of them in Latin America. Human Immunodeficiency Syndrome / AIDS or Acquired Immune Deficiency Syndrome / AIDS is a chronic degenerative infection currently detected in 38 million people and caused by human immunodeficiency viruses 1 (HIV-1) and 2 (HIV-2). The spread of HIV in endemic regions for Chagas disease generated the *Trypanosoma cruzi* / HIV coinfection. In this study, the profile of Chagas disease reactivation was evaluated in a cohort of individuals with the *Trypanosoma cruzi* / HIV coinfection detected among chagasic individuals who underwent parasitological examinations for the detection of *Trypanosoma cruzi* at the Hospital de Clínicas da UFTM / Uberaba / Minas Gerais between 1995 and 2019. Coinfection was identified in 6.6% (99/1501) of these individuals, who had a mean age of 51.6 ± 10.5 years, with no difference in terms of gender and age ($p > 0.05$). These came mainly from the states of Minas Gerais (64.6%) and São Paulo (24.2%). In the group of coinfecting individuals, there was no significant difference between the means of LT-CD4+ in males and females ($p = 0.17$), however, the viral load was lower in males ($p = 0.0208$). Chagas disease reactivation occurred in 23.2% (23/99) of the individuals, with a reactivation rate of 24.2% (24/99), 2 reactivations / 1 case. The parasite was detected in blood in 54.2%, in blood and cerebrospinal fluid in 29.1%, and cerebrospinal fluid in 16.7%. Among the reactivated individuals, there was no difference between the distribution according to gender ($p > 0.05$) and mean age, however, the non-reactivated, presented a higher mean age ($p = 0.024$). The mortality rate was higher ($p = 0.0050$) in the group with reactivation and was associated with invasion of the central nervous system in 71.4% of cases, in females ($p = 0.0017$), LT-CD4+ < 200 cells/mm³ and higher viral load. The LT-CD4+ count in the non-reactivated group was higher compared to the reactivated group ($p = 0.0186$). The distribution of viral load between individuals with reactivation and without reactivation showed no difference, however, the p-value was at the threshold of significance ($p = 0.0510$). Regarding the distribution by gender, it was found that the average of LT-CD4+ in the reactivated group was lower ($p = 0.0109$) in the male gender, with no difference ($p > 0.05$) in viral load. In the non-reactivated group, the mean LT-CD4+ did not differ between genders ($p = 0.4480$), however, the viral load was lower in males ($p = 0.0462$). Coinfecting individuals had 47.3% of blood culture samples positive,

associated with higher viral load and lower LT-CD4+ count ($p < 0.0001$), and negative ones with higher levels of LT-CD4+ and lower viral load. Blood culture positivity was higher ($p = 0.0008$) among samples from reactivated individuals (63.1%) than among non-reactivated individuals (40.9%), the reactivated group had lower LT-CD4+ and higher viral load than the non-reactivated. In *Trypanosoma cruzi* / HIV coinfection, three profiles of Chagas disease reactivation were identified according to LT-CD4+ values and viral load: Group A: without immunosuppression (LT-CD4+ > 204 cells/mm³) and low/ moderate viral load; Group B: immunosuppression (LT-CD4+ \leq 215 cells/mm³) and high viral load; Group C: immunosuppression (LT-CD4+ < 200 cells/mm³) and low/moderate viral load. The data found open new perspectives for better classification and monitoring of disease reactivation in *Trypanosoma cruzi* / HIV-AIDS coinfection.

Keywords: Chagas disease. *Trypanosoma cruzi*. HIV. Coinfection. Reactivation of infection. CD4+ T Lymphocyte.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Fluxograma 1 - Seleção de indivíduos portadores da doença Chagas e com a coinfeção *Trypanosoma cruzi* / HIV identificados no banco de dados do Laboratório de Tripanosomatídeos do Hospital de Clínicas da UFTM entre 1995 e 2019.....41
- Fluxograma 2 - Identificação de *Trypanosoma cruzi* em amostras de sangue e líquido.....44
- Fluxograma 3 - Seleção de indivíduos coinfectados *Trypanosoma cruzi* / HIV com contagem de linfócitos T CD4+ e carga viral53
- Fluxograma 4 - Hemoculturas realizadas em indivíduos coinfectados *Trypanosoma cruzi* / HIV, reativados e não reativados...60

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 - Distribuição média de idade entre os indivíduos coinfectados *Trypanosoma cruzi* / HIV de acordo com o gênero ($p > 0,05$)..... 41
- Figura 2 - Distribuição dos indivíduos coinfectados *Trypanosoma cruzi* / HIV de acordo com o Estado de sua procedência.....42
- Figura 3 - Distribuição dos indivíduos coinfectados *Trypanosoma cruzi* / HIV de acordo com a ocorrência de reativação no grupo.....45
- Figura 4 - Distribuição das 24 amostras de reativação da doença de Chagas em indivíduos coinfectados *Trypanosoma cruzi* / HIV em relação ao local de reativação e gênero ($p > 0,05$).....45
- Figura 5 - Distribuição da ocorrência de reativação da doença de Chagas de acordo com o local de detecção de *Trypanosoma cruzi* em 24 amostras de indivíduos coinfectados *Trypanosoma cruzi* / HIV..... 46
- Figura 6 - Distribuição de indivíduos coinfectados *Trypanosoma cruzi* / HIV por gênero de acordo com a ocorrência da reativação ($p > 0,05$)..... 46
- Figura 7 - Distribuição da média de idade entre os indivíduos coinfectados *Trypanosoma cruzi* / HIV com reativação da doença de Chagas de acordo com o gênero ($p > 0,05$)..... 47
- Figura 8 - Distribuição da média de idade entre os indivíduos coinfectados *Trypanosoma cruzi* / HIV não reativados de acordo com o gênero ($p > 0,05$)..... 48
- Figura 9 - Distribuição anual das ocorrências de reativação da doença de Chagas detectadas entre 1995 e 2019..... 50
- Figura 10 - Correlação entre carga viral e linfócitos T CD4+ na população total analisada correspondente a 214 amostras de 59 indivíduos coinfectados *Trypanosoma cruzi* / HIV...54

Figura 11 - Correlação entre os valores de linfócitos T CD4+ e carga viral em indivíduos coinfectados *Trypanosoma cruzi* / HIV com reativação da doença de Chagas e o respectivo local de detecção da reativação. Grupo total: n= 18 indivíduos; LT-CD4+ e CV; Grupo A: LT-CD4+ > 204 células/mm³ e carga viral baixa / moderada (r=0,23); Grupo B: LT-CD4+ ≤ 215 células/mm³ e carga viral elevada (r=0,66); Grupo C: LT- CD4+ < 200 células/mm³ e carga viral baixa / moderada (r=0,30). Coeficiente de correlação de *Spearman* (r) = - 0,4295 e p=0,0753; sangue (SG), líquido cefalorraquidiano (LCR) ou em ambos (SG/LCR).....58

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Quadro 1 - Distribuição da ocorrência de reativação da doença de Chagas no decorrer de 24 anos de avaliação de acordo com o ano e local de detecção de *Trypanosoma cruzi*.....47
- Quadro 2 - Dados referentes ao local de detecção da reativação da doença de Chagas, LT-CD4+, carga viral, idade e gênero de indivíduos coinfectados *Trypanosoma cruzi* / HIV.....57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição das formas clínicas da doença de Chagas entre os indivíduos coinfectados <i>Trypanosoma cruzi</i> / HIV reativados (RE) e não reativados (NR).....	49
Tabela 2 – Dados de mortalidade associados à reativação da doença de Chagas na coinfeção <i>Trypanosoma cruzi</i> / HIV.....	51
Tabela 3 - Dados de mortalidade em indivíduos coinfectados <i>Trypanosoma cruzi</i> / HIV sem reativação da doença de Chagas.....	52
Tabela 4 – Comparação da quantificação de LT-CD4+ e carga viral no total de indivíduos com reativação e sem reativação da doença de Chagas e de acordo com o gênero em cada grupo.....	55
Tabela 5 – Comportamento da hemocultura entre os indivíduos coinfectados <i>Trypanosoma cruzi</i> / HIV reativados e não reativados e sua relação com carga viral e linfócitos T CD4+.....	61
Tabela 6 – Distribuição de 387 amostras de 99 indivíduos coinfectados <i>Trypanosoma cruzi</i> / HIV de acordo com a resultado de hemocultura em positiva ou negativa.....	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS – *Acquired Immune Deficiency Syndrome*

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

APAE – Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais

ARV – Antirretroviral

AZT – Zidovudina ou Azidotimidina

BZN – Benzonidazol

CV – Carga Viral

DC – Doença de Chagas

DNA – desoxyribonucleic acid / ácido desoxirribonucleico

DTU – Unidades Discretas de Tipagem

EUA – Estados Unidos da América

FIV – *Feline Immunodeficiency Virus*

HAART – Highly Active Antiretroviral Therapy / Terapia antirretroviral altamente ativa

HIV – Human Immunodeficiency Virus / Vírus da Imunodeficiência Humana

IFN- γ – Interferon-gama

IL-12 – Interleucina 12

IP– Inibidores de Protease

ITRN – Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa

ITRNN – Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa

LCR – Líquido cefalorraquidiano

LIT – Liver Infusion Tryptose

LT-CD4+ – linfócito T CD4+

OMS – Organização Mundial de Saúde

OPAS – Organização Pan-Americana de Saúde

PCDT – Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

PCR – polimerase chain reaction

PEP – Profilaxia Pós-Exposição

PrEP – Profilaxia Pré-Exposição

PVHIV – Pessoas vivendo com HIV

RNA – ribonucleic acid / ácido ribonucleico

SIV – *Simian Immunodeficiency Virus*

SNC – Sistema Nervoso Central

SUS – Sistema Único de Saúde

TARV – Terapia antirretroviral

T. cruzi – *Trypanosoma cruzi*

DIP - Doenças Infecciosas e Parasitárias

UFTM – Universidade Federal do Triângulo Mineiro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
1. 1	Doença de Chagas.....	18
1. 2	Ciclo biológico de <i>Trypanosoma cruzi</i>	20
1. 3	Transmissão da doença de Chagas.....	20
1. 4	Diversidade genética de <i>Trypanosoma cruzi</i>	22
1. 5	Manifestações clínicas da doença de Chagas.....	23
1. 6	Tratamento da doença de Chagas.....	25
1. 7	Diagnóstico da doença de Chagas.....	26
1. 8	Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	28
1. 9	Coinfecção <i>Trypanosoma cruzi</i> / HIV e reativação da doença de Chagas	30
1.10	Terapia antirretroviral	33
2	JUSTIFICATIVA	35
3	OBJETIVOS	37
3. 1	Objetivo geral.....	37
3. 2	Objetivos específicos.....	37
4	MATERIAIS E MÉTODOS	38
4. 1	Tipo de estudo e coleta de dados.....	38
4. 2	Análise estatística.....	39
4. 3	Aspectos éticos.....	39
5	RESULTADOS	40
5. 1	Ocorrência da coinfecção <i>Trypanosoma cruzi</i> / HIV e dados demográficos da amostra analisada.....	40
5. 2	Identificação dos grupos de indivíduos com a coinfecção <i>Trypanosoma cruzi</i> / HIV reativados e não reativados e distribuição dos mesmos de acordo com a faixa etária, gênero e formas clínicas.....	42
5.2.1	Grupo dos indivíduos reativados e distribuição de acordo com o gênero e faixa etária	43
5.2.2	Grupo dos indivíduos não reativados e distribuição de acordo com o gênero e faixa etária	48
5.2.3	Identificação das formas clínicas nos grupos reativados e não reativados.....	49

5.3	Distribuição dos casos de reativação da doença de Chagas em relação ao ano de ocorrência e local de detecção de <i>Trypanosoma cruzi</i>	49
5.4	Perfis clínicos e laboratoriais dos indivíduos reativados e não reativados que foram ao óbito	50
5.5	Análise da quantificação de linfócitos T CD4+ e de carga viral na amostragem total de indivíduos coinfectados e entre os grupos de indivíduos reativados e não reativados.....	52
5.5.1	Análise quantitativa dos linfócitos T CD4+ e da carga viral na amostragem total (214/387) de indivíduos coinfectados <i>Trypanosoma cruzi</i> / HIV (59/99).....	52
5.5.2	Análise quantitativa dos linfócitos T CD4+ e da carga viral entre os grupos de indivíduos reativados (18/59) e não reativados (41/59).....	54
5.5.3	Distribuição dos indivíduos coinfectados <i>Trypanosoma cruzi</i> / HIV reativados em grupos associados à indivíduos sem imunodepressão e carga viral baixa/moderada, com imunodepressão e carga viral elevada e com imunodepressão e carga viral baixa/moderada.....	55
5.6	Hemocultura em indivíduos coinfectados <i>Trypanosoma cruzi</i> / HIV.....	59
6	DISCUSSÃO	62
7	CONCLUSÕES	70
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença de Chagas

A doença de Chagas é causada pelo protozoário flagelado denominado *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) e foi descoberta pelo médico brasileiro Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas em 1909. O primeiro relato da infecção humana também foi realizado por Carlos Chagas em uma criança febril, de 2 anos de idade, de nome Berenice, na cidade de Lassance - MG, no dia 14 de abril de 1909 (NEVES, 2016; PRATA, 2001), que atualmente é considerado o Dia Mundial da doença de Chagas (OPAS, 2021).

Esse parasito era restrito à América do Sul, América Central e parte da América do Norte, como o México e sul dos Estados Unidos (RASSI JR; RASSI; RESENDE, 2012). Essa infecção é considerada como negligenciada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e afeta aproximadamente 6 a 8 milhões de pessoas no mundo, sendo endêmica em 21 países do continente americano (OPAS, 2021). As maiores prevalências de doença de Chagas foram relatadas na Bolívia (6,8%), Argentina (4,1%), El Salvador (3,4%), Honduras (3,1%) e Paraguai (2,5%). No entanto, com prevalência de cerca de 1% (Brasil e México), juntamente com a Argentina, abrigam quase 60% de todas as pessoas infectadas com *T. cruzi* na América Latina. O Brasil é uma das principais áreas endêmicas, estimando-se que existam no país de 1,9 a 4,6 milhões de indivíduos infectados, ou seja, 1% a 2,4 % da sua população (RASSI JR; RASSI; MARIN-NETO, 2010).

A mortalidade mundial da doença de Chagas é estimada em mais de 10 mil óbitos por ano, sendo considerada a quarta causa de morte no Brasil decorrente de doenças infecciosas e parasitárias (DIAS *et al.*, 2016).

Atualmente, indivíduos com doença de Chagas tem sido diagnosticados em 17 dos 50 países da Europa, e de outros continentes, caracterizando a internacionalização da doença de Chagas. Esta é decorrente de processos migratórios de indivíduos infectados dos países endêmicos da América Latina para países não endêmicos, e tem se tornado um novo problema epidemiológico, econômico, social e político, gerando riscos associados com a transfusão de sangue, transmissão congênita, transplantes, assim como a necessidade de cuidados médicos a pacientes chagásicos (COURA; BORGES-PEREIRA, 2010).

A doença de Chagas possui mais de 150 espécies de animais domésticos e mamíferos selvagens (roedores, marsupiais, tatus preguiças, tamanduás, primatas, quatis e morcegos) que exercem o papel de reservatórios de *T. cruzi*, o qual pode ser transmitido por insetos hematófagos do filo Arthropoda, ordem Hemiptera, família Reduviidae, subfamília Triatominae, conhecidos popularmente como barbeiro, chupão, procoτό ou bicudo (BRASIL, 2019; COURA, 2013).

Inicialmente, a doença de Chagas apresentava comportamento enzoótico silvestre, porém, adquiriu características de antropozoonose quando o homem invadiu esse ecótopo e ocorreu adaptação dos triatomíneos às habitações humanas. Desse modo, *T. cruzi* passou a circular entre humanos, animais domésticos e silvestres estabelecendo-se os ciclos de transmissão silvestre, peridoméstico e o doméstico (COURA, 2007; COURA; DIAS, 2009).

Nos países do Cone Sul (Argentina, Brasil, Chile, Paraguai e Uruguai) os principais vetores são o *Triatoma infestans*, *Triatoma brasiliensis* e *Panstrongylus megistus*; nos países do Pacto Andino (Colômbia, Equador, Peru e Venezuela) e parte da América Central, o *Rhodnius prolixus* e o *Triatoma dimidiata*; no México, *T. dimidiata* e *Triatoma barberi* (RASSI JR; RASSI; REZENDE, 2012).

Historicamente, o *Triatoma infestans* foi o vetor mais importante e tem sido o vetor primário na endemia das regiões sub-amazônica (sul da América do Sul) e seu controle foi realizado em alguns países da América Latina os quais receberam da Organização Mundial de Saúde (OMS) e da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) a Certificação Internacional de Eliminação da Transmissão Vetorial da doença de Chagas por essa espécie de vetor, tais como o Uruguai em 1997, o Chile em 1999 e o Brasil em 2006 (FERREIRA; SILVA, 2006; SILVEIRA; DIAS, 2011). Essa transmissão também foi interrompida em cinco províncias da Argentina e no leste do Paraguai (COURA; DIAS, 2009). Contudo, no Brasil, ainda existem focos residuais no oeste do Estado da Bahia e noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (BEDIN *et al.*, 2021; BELISÁRIO *et al.*, 2017; OSTERMAYER *et al.*, 2011)

Após o sucesso do Programa de Controle da doença de Chagas quatro outras espécies de triatomíneos, antes consideradas de importância secundária, hoje têm especial importância na transmissão da doença de Chagas as espécies *T. brasiliensis*, *T. pseudomaculata*, *T. sordida* e o *P. megistus*, o qual é considerado o principal vetor autóctone da doença de Chagas nas regiões central, leste e Sudeste do Brasil (GORLA; NOIREAU, 2017).

1.2 Ciclo biológico de *Trypanosoma cruzi*

Trypanosoma cruzi apresenta em seu ciclo biológico as formas amastigota, epimastigota e tripomastigota, as quais possuem o cinetoplasto, região específica da mitocôndria onde está concentrado o DNA mitocondrial, o kDNA. Esse ciclo é do tipo heteroxênico, no qual o parasito passa por uma fase de multiplicação intracelular no hospedeiro vertebrado e extracelular no inseto vetor (NEVES, 2016).

Os vetores se infectam ao ingerir o sangue do hospedeiro vertebrado, contendo as formas tripomastigotas que se diferenciam em epimastigotas no estômago destes. Estas formas se multiplicam por divisão binária simples no intestino médio e se diferenciam no intestino posterior do inseto em tripomastigotas metacíclicos que são infectantes. Após o repasto sanguíneo do vetor no hospedeiro vertebrado, as formas tripomastigotas são eliminadas nas suas fezes e urina, e podem penetrar no hospedeiro pelo local da picada do vetor ou pela mucosa ocular. Nas células do hospedeiro vertebrado as formas tripomastigotas se diferenciam em amastigotas que se multiplicam por divisão binária simples e se diferenciam em tripomastigotas, que são liberados das células e caem na corrente circulatória atingindo qualquer tecido ou órgão (NEVES, 2016).

Podem ocorrer manifestações locais no hospedeiro como o chagoma de inoculação na pele ou um edema bipalpebral unilateral conhecido como sinal de Romaña (NEVES, 2016).

1.3 Transmissão da doença de Chagas

As formas básicas de transmissão de *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) em humanos são as vias vetorial e transfusional, contudo, diante do controle dos vetores domiciliares e da triagem sorológica para *T. cruzi* nos bancos de sangue, as vias de transmissão alternativas, tais como a oral, congênita, por transplante de órgãos e células e acidental cresceram em importância (DIAS; AMATO NETO; LUNA, 2011) e dados na literatura reforçam a possibilidade da transmissão sexual de *T. cruzi* (ALMEIDA *et al.*, 2019; RIOS *et al.*, 2018).

A transmissão transfusional é o segundo modo mais comum de adquirir a infecção por *T. cruzi*, sendo definida quando a transfusão ocorre dentro de 120 dias antes do início dos sintomas. Este tipo de transmissão apresenta importância nos

locais onde não é realizada a triagem para detecção de *T. cruzi* nos bancos de sangue, sobretudo, em países não endêmicos da Europa, EUA, Ásia, Oceania entre outros (DIAS *et al.*, 2016).

A transmissão oral é geralmente associada à surtos regionais de casos agudos em regiões onde não existem vetores domiciliados, e decorre da ingestão de alimentos ou matéria-prima contaminados com macerados de triatomíneos infectados com *T. cruzi* (caldo de cana-de-açúcar e açaí). A amamentação pode ser fonte de contaminação excepcional, pela presença de *T. cruzi* no leite de mães com sangramento mamilar, nas fases aguda da infecção ou em casos de reativação da doença de Chagas crônica (DIAS; AMATO NETO; LUNA, 2011; LAMOUNIER; MOULIN; XAVIER, 2004).

Atualmente, a maioria dos casos agudos no Brasil tem sido decorrente da transmissão oral da doença de Chagas, sendo o primeiro surto oficialmente investigado em 2005 no Estado de Santa Catarina, onde ocorreram 31 casos e 5 óbitos devido à ingestão de caldo de cana-de-açúcar contaminado com *T. cruzi* (MELO *et al.*, 2009). Porém, a maioria desses casos ou surtos têm sido relacionados com o consumo de açaí e tem ocorrido na região Amazônica, a qual passou a ser classificada como região endêmica, sobretudo, os estados do Pará, Amapá e Amazonas (COURA, 2015; MORAES *et al.*, 2020).

A transmissão congênita da doença de Chagas é um problema global sendo documentada em áreas endêmicas e não endêmicas (HOWARD *et al.*, 2014), sendo que, atualmente, apenas Espanha, Itália e Suíça realizam triagem em populações de risco (PEREZ; LYMBERY; THOMPSON, 2015).

Na Bolívia, Chile e Paraguai ocorre em 5% das gestações de mulheres infectadas e nos demais países endêmicos em 1% a 2% ou menos (TORRICO *et al.*, 2004).

No Brasil a prevalência da infecção congênita por *T. cruzi* é de 0,02%, como foi demonstrado no último inquérito nacional de soroprevalência da doença de Chagas (2001-2008). A maioria dos casos no Brasil ocorreram no Rio Grande Sul, possivelmente devido à existência das DTUs TcV e TcVI de *Trypanosoma cruzi*, as quais são frequentes em países como Uruguai, Argentina, Chile, Paraguai e Bolívia, onde as taxas desse tipo de transmissão são elevadas (OSTERMAYER *et al.*, 2011).

A maioria das gestantes apresenta infecção crônica assintomática e filhos com a infecção congênita por *T. cruzi* assintomática, ocorrendo em pequena proporção

parto prematuro e recém-nascidos com baixo peso, hepatoesplenomegalia, miocardite, anemia, meningoencefalite e/ou insuficiência respiratória. Os recém-nascidos que sobrevivem à infecção aguda apresentam o mesmo risco de qualquer indivíduo infectado, 20% a 30%, de desenvolver manifestações cardíacas ou gastrointestinais no decorrer de suas vidas (BERN *et al.*, 2009; BERN; MARTIN; GILMAN, 2011; HOWARD *et al.*, 2014).

Em alguns países, como Uruguai, Paraguai e Argentina, são realizados testes sorológicos para *T. cruzi* no acompanhamento pré-natal. Porém, no Brasil, este procedimento não é implementado como programa nacional, sendo realizado no Mato Grosso do Sul e Goiás pela APAE (Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais), (DIAS; AMATO NETO; LUNA, 2011).

A partir do início de 1980 foi documentada a transmissão de *T. cruzi* por meio de transplante de órgãos sólidos e células, sendo que o indivíduo transplantado pode desenvolver a fase aguda grave, devido ao tratamento com medicamentos imunossupressores. Outra forma de transmissão de *T. cruzi* pode ocorrer por meio de acidentes laboratoriais com indivíduos que manipulam sangue contaminado ou fezes de triatomíneos infectados (DIAS; AMATO NETO, 2011).

1.4 Diversidade genética de *Trypanosoma cruzi*

A espécie *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) apresenta uma forma de reprodução essencialmente clonal gerando progênes idênticas, ou extremamente semelhantes à linhagem parental. Porém, raros eventos aleatórios de recombinação genética podem ocorrer dando origem à linhagens híbridas também estáveis em decorrência da propagação clonal (TIBAYRENC; AYALA, 2015).

As populações de *T. cruzi* também apresentam diversidade em suas características morfológicas, bioquímicas, imunológicas, epidemiológicas e genéticas, as quais geram uma estrutura populacional complexa, composta por múltiplas linhagens clonais (STURM *et al.*, 2003) com uma elevada variabilidade intraespecífica (BURGOS *et al.*, 2008; ZINGALES *et al.*, 2012).

Em decorrência desse comportamento os estudos relacionados com a caracterização biológica, bioquímica e genética de *T. cruzi* permitiram o agrupamento das suas populações em seis principais linhagens evolutivas ou Unidades Discretas de Tipagem (DTUs) denominadas TcI, TcII, TcIII, TcIV, TcV e TcVI (ZINGALES *et al.*,

2009) e uma sétima DTU denominada Tcbat (MARCILI *et al.*, 2009). Cada DTU representa um conjunto de populações do parasito que são geneticamente semelhantes, e podem ser identificadas por marcadores genéticos, imunológicos e moleculares comuns, contudo, dentro de cada DTU podem existir múltiplas linhagens (ZINGALES, 2018; ZINGALES *et al.*, 2009).

A DTU TcI é amplamente dispersa nas Américas correndo nos ciclos doméstico e silvestre de transmissão. A infecção humana por essa DTU está concentrada no norte da América Central e do Sul e relacionada com casos de cardiomiopatia chagásica existindo relatos de casos ao sul da bacia Amazônica. A DTU TcII é encontrada nas regiões sul e central da América do Sul, sendo associada com manifestações cardíacas, síndromes do megacólon e megaesôfago e associada ao ciclo doméstico de transmissão de *T. cruzi*. As DTUs TcIII e TcIV fazem parte do ciclo silvestre e são responsáveis por surtos de infecção oral, enquanto a TcV e TcVI são denominadas linhagens híbridas, as quais são pouco isoladas no ambiente silvestre, mas frequentemente encontradas em pacientes ao sul da América do Sul (ZINGALES *et al.*, 2012). A DTU Tcbat foi isolada de morcegos podendo também contaminar os seres humanos (ZINGALES, 2018).

Nas áreas endêmicas ocorrem diversas reinfecções entre os hospedeiros decorrentes dos múltiplos repastos sanguíneos dos triatomíneos, propiciando a presença de múltiplas populações do parasito tanto no vetor como no hospedeiro vertebrado. Esta heterogeneidade de populações do parasito resultante de diferentes reinfecções pode refletir em diferenças na virulência do parasito ou na resposta imune do hospedeiro, contribuindo para a diversidade de manifestações clínicas e patogenicidade da doença de Chagas. No entanto, essas relações ainda não foram elucidadas (BUSTAMANTE *et al.*, 2002; COURA; DIAS, 2009; PEREZ *et al.*, 2018; ZINGALES, 2018).

1.5 Manifestações clínicas da doença de Chagas

A doença de Chagas possui uma fase aguda ou inicial que geralmente é assintomática ou apresenta sintomas moderados a graves e uma fase crônica com as formas indeterminada (assintomática) ou formas determinadas como cardíaca, digestiva ou cardiodigestiva (BERN, 2012).

Na fase aguda 2% a 5% dos casos apresentam sintomas variáveis que podem aparecer na primeira ou segunda semana após a exposição ao triatomíneo infectado e durar de quatro a oito semanas, ou se manifestar alguns meses após transfusão de sangue infectado. As manifestações clínicas dessa fase resolvem-se espontaneamente em cerca de 90% dos indivíduos, mesmo quando não tratada com os medicamentos tripanossomicidas. A morte é rara nessa fase, mas pode ocorrer em 5% a 10% nos casos sintomáticos em decorrência de miocardite severa e/ou meningoencefalite (ZINGALES, 2018).

Na fase aguda da doença de Chagas todos os tipos de células nucleadas são alvos potenciais para a infecção. A parasitemia é elevada e pode ser detectada em exames diretos de sangue, diminuindo com o desenvolvimento da resposta imune até uma concentração sub patente a qual é acompanhada pela redução do número de parasitos teciduais. Contudo, *T. cruzi* persiste durante a vida do hospedeiro, sobretudo, em tecidos específicos tais como o músculo ou gânglio entérico (RASSI JR; RASSI; MARIN-NETO, 2010). Os casos sintomáticos nessa fase apresentam febre prolongada, mal-estar, adenopatia, edema subcutâneo, hepatoesplenomegalia, miocardite e meningoencefalite em casos graves (RASSI JR; RASSI; REZENDE, 2012), sendo esta mais grave e fatal em crianças com menos de dois anos de idade (COURA, 2007).

Uma vez que a fase aguda desaparece, cerca de 60-70% dos pacientes entra na fase crônica indeterminada, caracterizada por infecção assintomática, na qual podem permanecer por toda a vida ou após 10 a 30 anos desenvolver a doença clinicamente aparente, apresentando lesões irreversíveis tanto no coração, como no esôfago e cólon (RASSI JR; RASSI; REZENDE, 2012; ZINGALES *et al.*, 2012).

Na forma indeterminada assintomática os indivíduos apresentam testes sorológicos e/ou parasitológicos positivos, mas sem manifestações clínicas, com resultados normais de eletrocardiograma, ecocardiograma e exames radiográficos do coração, esôfago e cólon (COURA; BORGES-PEREIRA, 2010; PRATA, 2001).

A forma cardíaca crônica desenvolve-se em 20% a 30% dos indivíduos infectados, os quais apresentam cardiomiopatia chagásica crônica com sintomas associados à arritmia, insuficiência cardíaca, bloqueios atrioventriculares e de ramos e tromboembolismo, sendo responsável pela maioria dos casos fatais dessa infecção (COURA; BORGES-PEREIRA, 2010; PRATA, 2001).

O envolvimento digestivo ocorre em 15% a 20% dos casos que podem desenvolver megaesôfago e/ou megacólon devido à alterações do peristaltismo do esôfago e do cólon causadas pela destruição do plexo mioentérico (COURA; BORGES-PEREIRA, 2010; PRATA, 2001).

A morte súbita é responsável por cerca de 55% a 65% dos óbitos na doença de Chagas, a insuficiência cardíaca por 25% a 30% e os fenômenos tromboembólicos por 10% a 15%. A morte súbita do chagásico ocorre, principalmente, entre os 30 e 50 anos de idade e predomina no sexo masculino (RASSI JR; RASSI, RASSI, 2001).

1.6 Tratamento da doença de Chagas

As únicas drogas tripanossomicidas disponíveis para o tratamento etiológico da doença de Chagas foram introduzidas nos anos 60-70 e correspondem ao benzonidazol (BZN) e nifurtimox. Esses medicamentos apresentam eficácia limitada e efeitos colaterais, tais como eritema, mal-estar, perda de apetite e concentração, anorexia, náusea, vômito, cefaleia, dor abdominal, fadiga, mialgia, insônia, prurido, leucopenia e vertigem. Em geral as crianças apresentam melhor tolerância a medicação do que os adultos (COURA; BORGES-PEREIRA, 2011; VIOTTI *et al.*, 2009).

O Benzonidazol é o mais estudado e utilizado no Brasil, e quando usado precocemente na fase aguda da doença de Chagas pode curar os pacientes, mas a média de sua eficácia nessa fase é de 50 a 80% e de apenas 8 a 20% dos casos na fase crônica da infecção (DIAS *et al.*, 2016; RASSI JR; RASSI; REZENDE, 2012; PÉREZ-MOLINA *et al.*, 2020).

O tratamento para doença de Chagas é indicado para casos de infecção aguda, congênita e reativada e para crianças e pacientes na fase crônica com até 18 anos. Os principais benefícios esperados com o tratamento são a redução da parasitemia e da reativação da doença, melhora dos sintomas clínicos, aumento da expectativa de vida, redução de complicações clínicas (tanto na fase aguda quanto na crônica) e aumento da qualidade de vida (RASSI JR; RASSI; MARIN-NETO, 2010).

O estudo *BENEFIT* (Benznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis) foi o maior estudo randomizado sobre o tratamento da doença de Chagas com Benzonidazol envolvendo pacientes do Brasil, Argentina, Colômbia, Bolívia e El Salvador com cardiomiopatia chagásica crônica, os quais foram avaliados durante um

período médio de 5 anos. Contudo, os resultados não mostraram efeito significativo (MORILLO *et al.*, 2015; PECOUL *et al.*, 2016).

Atualmente, novas drogas estão em desenvolvimento, assim como, estudos com resultados satisfatórios nos quais o Benzonidazol está sendo associado à outras drogas (RIBEIRO *et al.*, 2020).

1.7 Diagnóstico da doença de Chagas

O diagnóstico da doença de Chagas na fase aguda é realizado pela detecção de *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) no sangue periférico por meio de métodos parasitológicos diretos, tais como a pesquisa a fresco ou os métodos de concentração (microhematócrito ou Strout). Nessa fase também são realizados exames parasitológicos indiretos como a hemocultura, além de técnicas moleculares como a PCR (polimerase chain reaction), que detecta o DNA do parasito (ALVES *et al.*, 2018).

Os testes de concentração são recomendados em casos de suspeita de doença de Chagas aguda ou reativação e negatividade no teste direto a fresco, em pacientes sintomáticos com mais de 30 dias de evolução. Estes apresentam de 80% a 90% de positividade (DIAS *et al.*, 2016), contudo, dados na literatura mostram menor sensibilidade (61,8%) do método de Strout (FLORES *et al.*, 1996).

Os métodos parasitológicos indiretos como a hemocultura e o xenodiagnóstico são laboriosos, apresentam baixa sensibilidade na fase crônica da infecção, na qual a parasitemia é baixa, e demandam mais tempo para processamento e leitura e por isso, são pouco utilizados em rotinas laboratoriais (GILBER *et al.*, 2013).

Entre esses, a hemocultura é a melhor alternativa em decorrência de modificações que aumentaram a sensibilidade do método, como a utilização de maior número de amostras, aumento de volume de sangue para 30 ml, maior tempo de observação, emprego do meio Liver Infusion Tryptose (LIT) e menor intervalo de tempo entre coleta e processamento da amostra (CHIARI *et al.*, 1989).

Porém, sua sensibilidade ainda é variável, 0% a 94% de positividade, especialmente em pacientes na fase crônica, o que constitui uma limitação para sua aplicação na rotina diagnóstica. Contudo, a hemocultura desempenha função importante na detecção e isolamento de cepas de *T. cruzi* (CASTRO *et al.*, 2002; FERRER *et al.*, 2012).

A confirmação da doença de Chagas na fase crônica é realizada pela detecção de anticorpos anti *T. cruzi* no soro dos indivíduos por meio de dois testes sorológicos com princípios metodológicos diferentes: um teste de elevada sensibilidade (ELISA ou IFI - imunofluorescência indireta) e outro de alta especificidade (ELISA, utilizando antígenos recombinantes específicos de *T. cruzi*). Também podem ser utilizados dois testes sorológicos com diferentes preparações antigênicas, os quais devem ser realizados concomitantemente. A confirmação ocorre quando pelo menos dois testes (distintos) são reagentes, sendo o ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), preferencialmente recomendado (RASSI JR; RASSI; RASSI, 2001).

A PCR é um método molecular que visa amplificar fragmentos de DNA e foi introduzido para o diagnóstico das infecções por *T. cruzi* em 1989, como alternativa aos métodos parasitológicos. Em geral, apresenta boa concordância com os resultados dos métodos sorológicos, porém sua sensibilidade é variável de acordo com a região do DNA analisada, com a DTU do parasito, volume de sangue coletado, presença de inibidores, método de extração do DNA utilizado, entre outros (RAMÍREZ *et al.*, 2009). Essa técnica tem sido indicada para confirmar casos de sorologia duvidosa, avaliar a parasitemia após tratamento, detectar precocemente a reativação após transplantes e terapias imunossupressoras (SCHIJMAN *et al.*, 2011).

A PCR em tempo real (qRT-PCR) permite um monitoramento quantitativo e progressivo da carga parasitária e tem sido usada para detecção de casos de reativação da doença de Chagas no sistema nervoso central e sangue. Contudo, seu elevado custo e a necessidade de acompanhamento repetitivo para acompanhar o aumento progressivo da carga parasitária tem limitado seu uso (FREITAS *et al.*, 2011; FICA *et al.*, 2017).

Dados recentes como o sequenciamento do gene 28S rRNA constitui uma abordagem diferencial e promissora no diagnóstico da encefalite chagásica do paciente reativado (MULTANI *et al.*, 2019).

Um novo método de diagnóstico de *T. cruzi* recentemente proposto para detecção de *T. cruzi* em casos de reativação da infecção, se refere ao exame direto a fresco de fragmentos de biopsia e no líquido de preservação do tecido após centrifugação (LOPEZ-ALBIZU *et al.*, 2021).

1.8 Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida / SIDA ou *Acquired Immune Deficiency Syndrome* / AIDS é uma infecção crônica degenerativa que afeta o sistema imunológico, sexualmente transmissível, e que tem como agente etiológico os vírus da imunodeficiência humana 1 (HIV-1) e 2 (HIV-2), que pertencem à família Retroviridae, subfamília Lentiviridae e gênero *Lentivirus* (NYAMWEYA et al., 2013).

O vírus da imunodeficiência humana 1 (HIV-1) foi identificado em 1983 e o HIV-2 em 1986 (SAVI; SOUZA, 1999). Estes transcrevem o RNA (ácido ribonucleico) do genoma viral em DNA, o qual passa a ser incorporado ao genoma da célula hospedeira. Causam a mesma doença e são transmitidos da mesma forma, porém apresentam diferenças importantes, sobretudo, na taxa de transmissão e evolução da infecção: o HIV-1 é frequente em qualquer parte do mundo, enquanto o HIV-2 é detectado principalmente na África Ocidental e se caracteriza por apresentar menor virulência, menor risco de transmissão e evolução mais lenta para AIDS que o HIV-1 (NYAMWEYA et al., 2013).

Outros lentivirus são associados com a infecção em animais, tais como o SIV / *Simian Immunodeficiency Virus* e o FIV / *Feline Immunodeficiency Virus*, em macacos e gatos, respectivamente (SAVI; SOUZA, 1999)

Segundo dados da UNAIDS (2021) atualmente 38 milhões de pessoas no mundo vivem com o vírus HIV e cerca de 1,7 milhões de pessoas foram infectadas em 2019, ocorrendo 690.000 mortes relacionadas a AIDS no mundo. Porém devido a terapia antirretroviral (TARV) a mortalidade diminuiu 39% desde 2010.

No Brasil, de 1980 a 2020, foram notificados 1.011.617 de casos de Aids, em média, 39 mil casos novos anualmente. As regiões Sudeste (51%) e Sul (19,9%) apresentam a maior concentração de casos (BRASIL, 2020).

As principais vias de transmissão são a sexual, a parenteral e o aleitamento materno e o principal receptor para a entrada do HIV-1 na célula hospedeira é o linfócito T CD4+. Diversos fatores podem influenciar a progressão da infecção, como diferenças genéticas entre os indivíduos, carga e replicação viral, causando ao organismo imunodepressão e susceptibilidade a doenças infecciosas oportunistas (SAVI; SOUZA, 1999; UNAIDS, 2021).

O HIV-1 apresenta três fases da infecção: fase aguda, fase de latência clínica e fase sintomática. Na fase aguda ocorre a incubação do HIV, alta viremia, liberação

de citocinas inflamatórias e diminuição nos níveis de células T CD4+ circulantes. Em 50% a 90% dos indivíduos pode ocorrer manifestações clínicas e apresentar um quadro clínico denominado Síndrome Retroviral Aguda (SRA), com sintomas semelhantes à uma gripe, tais como febre, cefaleia, astenia, adenopatia, faringite, exantema, mialgia ou o indivíduo pode permanecer assintomático. Essa fase pode durar de duas a quatro semanas e o diagnóstico é realizado por métodos moleculares (UNAIDS, 2021).

Após essa fase inicia-se a fase crônica, caracterizada por um período de latência clínica, ou seja, assintomática, na qual o vírus HIV se reproduz em níveis baixos devido a interação entre as células de defesa e as constantes e rápidas mutações do vírus. As contagens de linfócitos T CD4+ podem permanecer acima de 350 células/ml e ocorrer diminuição da viremia. Essa fase pode durar anos, em torno de seis a dez anos em indivíduos infectados pelo HIV sem tratamento (UNAIDS, 2021).

Ao final da fase crônica ocorre progressão da infecção pelo HIV para AIDS, a qual é caracterizada pelo aumento da carga viral e redução de linfócitos T CD4+. Indivíduos saudáveis apresentam de 500 a 1600 células/mm³. Nessa fase os linfócitos T CD4+ reduzem abaixo de 200 células/mm³ de sangue, caracterizando a fase de AIDS. Também ocorre diminuição da produção de IL-12 (Interleucina 12) e IFN- γ (Interferon-gama) que pode preceder a depleção das células T-CD4+. Essas alterações imunológicas contribuem para o surgimento das infecções oportunistas (SOUZA-JÚNIOR; SZWARCOWALD; CASTILHO, 2007; UNAIDS, 2021; VAIDIAN; WEISS; TANOWITZ, 2004).

Os sintomas na fase sintomática se caracterizam por febre baixa, diarreia crônica, cefaleias, fadiga, sudorese noturna, perda de peso, alterações gastrointestinais e infecções oportunistas decorrentes da baixa imunidade tais como as causadas por *Trypanosoma cruzi*, *Toxoplasma*, *Citomegalovírus*, *Pneumocystis jirovecii*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Mycobacterium*, *Candida albicans*, Herpes Zoster, hepatite viral entre outras. As quais sem intervenção terapêutica pode levar o indivíduo a óbito (FERREIRA *et al.*, 1997).

O ministério da Saúde disponibiliza antirretrovirais (ARV) gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e também oferece duas modalidades de prevenção a infecção pelo vírus HIV, a Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) e a Profilaxia Pós-Exposição (PEP). A PrEP, disponível desde 2018, é indicada às pessoas não

infectadas, com o objetivo de reduzir o risco de infecção nas relações sexuais e a PEP aos indivíduos que apresentam risco de infecção, a qual deve ser iniciada até 72 horas após a exposição ao vírus HIV, sendo prescrito por 28 dias consecutivos (BRASIL, 2017).

1.9 Coinfecção *Trypanosoma cruzi* / HIV e reativação da doença de Chagas

Na fase crônica da doença de Chagas existe um equilíbrio entre o parasito e o hospedeiro no qual a resposta imune é responsável pela baixa taxa de multiplicação do parasito e sua persistência em alguns tecidos específicos durante toda a vida do indivíduo infectado (PRATA, 2001; RASSI JR; RASSI; MARIN-NETO, 2010), sendo que os linfócitos T CD4+ Th1 parecem ser as principais células responsáveis pela indução de imunidade protetora (BRENER; GAZZINELLI, 1997). Porém, em situações de desequilíbrio ou depleção do sistema imunológico o parasito pode se comportar como micro-organismo oportunista de modo semelhante ao que ocorre em diversas doenças infecciosas e desse modo induzir quadros de reativação da doença de Chagas crônica (SANTOS *et al.*, 2002; HARMS; FELDMEIER, 2005)

O primeiro caso de reativação da doença de Chagas foi associado com a invasão do sistema nervoso central e foi descrito em um paciente com leucemia linfocítica crônica em 1969 (MATTOSINHO-FRANÇA; SANVITO, 1969) entretanto, existem inúmeros relatos associados com quadros de imunodepressão ou imunossupressão associados à tratamento de doenças hematológicas e autoimunes, neoplasias, transplantes de órgãos ou células e AIDS (GUIANG *et al.*, 2013; GUIDETTO *et al.*, 2019). Contudo, apesar da reativação da doença de Chagas ser mais comum em pacientes imunodeprimidos ou imunossuprimidos existem relatos da mesma em indivíduos imunocompetentes (SICA; GARGIULLO; PAPAYANIS, 2008; FERNANDES *et al.*, 2017).

O quadro clínico em pacientes chagásicos crônicos com reativação é semelhante ao de uma infecção aguda por *Trypanosoma cruzi*, ocorrendo, em geral, o aumento da parasitemia (CZECH *et al.*, 2021; DIAZGRANADOS *et al.*, 2009; SARTORI *et al.*, 2007), meningoencefalite e miocardite isoladas ou associadas (SARTORI *et al.*, 1998). Também são relatados síndrome febril, lesões cutâneas (nódulos cutâneos e subcutâneos, pápulas, úlceras ou paniculite), anemia, perda de peso, mal-estar, icterícia, hepatite, peritonite, cervicite e envolvimento gastrointestinal

(BURGOS *et al.*, 2012; CHALELA; MELO, 2020; CZECH *et al.*, 2021; MOTTA *et al.*, 2017).

A síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA/AIDS) surgiu em meados de 1981, nos EUA, e rapidamente disseminou-se para todos os continentes, incluindo as zonas endêmicas de *Trypanosoma cruzi* nas Américas Central e do Sul assim como no México (DIAS *et al.*, 2016). Essa sobreposição deu origem aos casos da coinfeção *T. cruzi* / HIV em diferentes países, principalmente no Brasil e Argentina, sendo o primeiro caso documentado em um paciente com AIDS nos Estados Unidos em 1990 por Del Castilho (GLUCKSTEIN; CIFERRI; RUSKIN, 1992).

Dados na literatura mostram que no Brasil, em 2015, existiam aproximadamente 7.500 indivíduos portadores da coinfeção *T. cruzi* / HIV (ALMEIDA, 2015) na qual o caráter oportunista de *Trypanosoma cruzi* é decorrente, na maioria dos casos relatados, da baixa de linfócitos T CD4+, menor que 200 células/mm³ (ALMEIDA, 2015; BERN, 2012; DIAS *et al.*, 2016; DIAZGRANADOS *et al.*, 2009; SARTORI *et al.*, 2007). Nesta condição, apesar da carga viral do HIV elevada, os dados na literatura não corroboram sua importância como fator prognóstico para a reativação da doença de Chagas ou gravidade dos casos (ALMEIDA, 2015; BRASIL, 2018).

A frequência da reativação da doença de Chagas não é totalmente conhecida, porém estima-se que ocorra em aproximadamente 20% dos indivíduos coinfectados *T. cruzi* / HIV (SARTORI *et al.*, 2007; BRASIL, 2018).

Os indivíduos *T. cruzi* / HIV reativados, quando comparados à outros indivíduos com outras causas de imunodepressão, geralmente apresentam maior frequência de comprometimento do SNC, sendo observado meningoencefalite em 75% a 80% dos casos e miocardite em 25% a 44% (ALMEIDA, 2015; DIAZGRANADOS *et al.*, 2009; FERREIRA; BORGES, 2002; PEREZ; LYMBERY; THOMPSON, 2015).

Em alguns indivíduos portadores da doença de Chagas a encefalite por *Trypanosoma cruzi* pode ser a primeira manifestação de SIDA/AIDS (COHEN *et al.*, 1998; MADALOSSO *et al.*, 2004; PAGANO *et al.*, 1999) a qual pode estar relacionada a populações específicas do *T. cruzi* da DTU TcI (BURGOS *et al.*, 2008) ou TcII (LAGES-SILVA *et al.*, 2002). No Brasil a reativação da doença de Chagas, reconhecida oficialmente em 2004 e em 2005 pela Organização Mundial da Saúde, está incluída na lista de doenças indicativas de AIDS pelo SUS (DIAS *et al.*, 2016; RAMOS JÚNIOR, 2004; SANTOS *et al.*, 2002).

A reativação da doença de Chagas é comumente diagnosticada pela elevada parasitemia e/ou pela presença de formas tripomastigotas de *T. cruzi* no sangue periférico, líquido ou fluidos biológicos e também em material obtido de biópsia (LOPEZ-ALBIZU et al., 2021), a reativação pode ser detectada por microscopia direta em exame a fresco ou microconcentração, como em microconcentração em capilar, ou ainda, pela presença de formas amastigotas em infiltrado inflamatório, sendo observada nas formas indeterminada e cardíaca da fase crônica da doença de Chagas (DIAS et al., 2016).

Os indivíduos com a forma indeterminada correm maior risco de reativação porque devido à falta de sintomas pode não haver medidas preventivas de monitoramento da doença e os indivíduos com a forma cardíaca estão em risco de reativação devido a tratamento imunossupressor ou infecções (PEREZ; LYMBERY; THOMPSON, 2015). Em geral, a mortalidade relacionada às reativações é maior que 70% (ALMEIDA, 2015; CORDOVA et al., 2008; SARTORI et al., 2007). Estima-se que para cada caso de reativação exista aproximadamente 2,6 casos de coinfeção (ALMEIDA et al., 2009).

A elevada letalidade registrada na literatura é decorrente de quadros de meningoencefalite e tem sido evidenciada em indivíduos que não foram tratados ou tratados tardiamente (ALMEIDA, 2015). A letalidade diminui nos indivíduos que completam mais de 30 dias de tratamento (FREITAS et al., 2011).

O tratamento combinado, parasitológico e TARV, reduz a parasitemia, o dano tecidual e estabiliza o quadro clínico (GUIDETTO et al., 2019). O tratamento recomendado para a reativação da doença de Chagas em indivíduos infectados pelo HIV é o Benzonidazol (BZN) 5mg / kg / dia dividido em duas doses por 60–90 dias, o qual é capaz de extinguir os parasitos circulantes em até 2 semanas, sendo a profilaxia secundária recomendada com BZN 5 mg / kg / três vezes por semana (DIAZGRANADOS et al., 2009; RODRIGUES et al., 2020). O início ou otimização dos ART pode ser útil na prevenção da reativação da doença de Chagas, uma vez que a maioria dos casos relatados, se referem a indivíduos que não estavam fazendo seu uso (DIAZGRANADOS et al., 2009).

No entanto, *Trypanosoma cruzi* é capaz de persistir após tratamento medicamentoso. No estudo de FERNÁNDEZ et al. (2021) 50% dos indivíduos apresentaram taxas indetectáveis de BZN no LCR e 79% no plasma demonstrando pouca ação do medicamento no SNC. Além disso, a presença de formas amastigotas

não proliferativas ou dormentes resistentes ao tratamento com BZN poderia explicar os quadros de reativação e a letalidade em situações de imunodepressão / imunossupressão (SÁNCHEZ-VALDÉZ *et al.*, 2018; WARD *et al.*, 2020).

1.10 Terapia antirretroviral

A terapia antirretroviral (TARV) teve início em 1987 com o uso da Zidovudina ou AZT (Azidotimidina) que apesar de ter sido desenvolvido para tratamento do câncer, demonstrou habilidade em controlar o HIV, sendo considerado o primeiro medicamento antirretroviral (ARV) empregado no tratamento de HIV/AIDS (NUNES JÚNIOR; CIOSAK, 2018)

Em 1996 foi desenvolvida a terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) com combinações de três medicamentos, sendo obrigatória sua distribuição pelo sistema público de saúde (SUS) do Brasil com a aprovação da Lei nº 9.313/1996. Com essa medida, a mortalidade e as infecções oportunistas reduziram mais de 72%, tornando possível viver mais de 25 anos com HIV sem apresentar nenhum sintoma ou efeito colateral (LIMA; PEDRO, 2008).

Dados na literatura mostram que as expectativas de sobrevivência foram melhores para indivíduos infectados com HIV-1 no período HAART (DIAZGRANADOS *et al.*, 2009) do que no período pré-HAART, onde a sobrevida média era estimada em apenas 10 dias e a mortalidade entre 6-8 meses após o diagnóstico do HIV (PORTER, 2000).

Atualmente encontram-se disponíveis 21 medicamentos, em 37 apresentações farmacêuticas e cinco classes terapêuticas de antirretrovirais: Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (ITRN); Inibidores não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (ITRNN); Inibidores de Protease (IP); Inibidor de Fusão e Inibidor da Integrase. O Ministério da Saúde oferece o esquema terapêutico de primeira linha para tratamento do HIV composto por um comprimido, 2 em 1, contendo TDF (Tenofovir) + 3TC (Lamiduvida) e outro com um inibidor de protease, 3 em 1, contendo TDF +3TC + EFV (Efavirez), os quais são administrados em uma única dose diária (NUNES JÚNIOR; CIOSAK, 2018).

Em 2013 o Ministério da Saúde modificou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) no manejo da infecção HIV/AIDS em adultos e alterou o critério para iniciar o tratamento com TARV, o qual passou a ser recomendado para todas as

pessoas com sorologia positiva para o HIV, independente da contagem de linfócitos T CD4+. Além do Brasil, apenas França e Estados Unidos ofertam medicamento antirretroviral aos pacientes soropositivos, independentemente do estágio da doença (BRASIL, 2018).

De acordo com a OMS (2021) uma em cada três (1/3) pessoas vivendo com o HIV (PVHIV) precisam de tratamento para HIV avançado (contagem de linfócitos T CD4+ < 200 células/mm³). Em torno de 50% a 60% das pessoas que vivem em países de baixa e média renda procuram o serviço de saúde somente quando se encontram debilitados (LT-CD4+ <200 células/mm³) e apresentam maior taxa de mortalidade nos primeiros meses de terapia. No entanto, nos países de alta renda essa procura é realizada por apenas 30%. (BRAITSTEIN *et al.*, 2006; MARTINS-MELO *et al.*, 2012). Esse comportamento é decorrente da imunodepressão dos infectados e da procura tardia aos serviços de saúde (SOUZA-JÚNIOR; SZWARCOWALD; CASTILHO, 2007).

O tratamento apresenta efeitos colaterais como erupção cutânea, desconforto ou dor gastrointestinal, cefaleia, vertigem, diarreia, vômito, náusea, insônia, problemas hepáticos e renais, diabetes, anemia, hepatite e distúrbios neuropsiquiátricos podendo levar os indivíduos a uma baixa adesão ao tratamento, a troca de medicamentos ou interrupção do mesmo (HAN *et al.*, 2013; KIM *et al.*, 2015).

O objetivo do tratamento antirretroviral é suprimir ou controlar a replicação viral no organismo (abaixo de 50 ou 80 cópias/ml – carga viral indetectável), mas não elimina o vírus, tendo como consequência o aumento de células T CD4+ (NUNES JÚNIOR; CIOSAK, 2018).

A presença de HIV latente em linfócitos T CD4+ de memória constitui um obstáculo à erradicação do vírus no organismo (GOES *et al.*, 2020), o qual pode sobreviver em outros reservatórios como macrófagos, células dendríticas, medula óssea, micróglia (SNC). A cura do HIV durante o tempo de vida de um indivíduo é impossível, considerando para erradicar o vírus de seus compartimentos seriam necessários, em média 60,8 anos de tratamento (FINZI *et al.*, 1999). No entanto, perspectivas recentes, ainda em andamento, relacionadas com uma vacina para o HIV poderá modificar a evolução dessa infecção (KALLÁS; DONINI, 2016).

2 JUSTIFICATIVA

O primeiro caso documentado da coinfeção *Trypanosoma cruzi* / HIV ocorreu em 1990, ou seja, nove anos após o surgimento da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA / AIDS) e foi associado a um caso fatal de reativação da doença de Chagas no sistema nervoso central.

Após quase 31 anos da coinfeção *T. cruzi* / HIV a maioria das publicações referentes à reativação da doença de Chagas se limita a relatos isolados ou com pequena casuística. Pouco se sabe sobre a real incidência dessa coinfeção, perfil clínico e laboratorial dos indivíduos coinfectados, fatores determinantes da reativação, taxa de mortalidade, eficácia terapêutica entre outros.

Tem sido demonstrado que a reativação da doença de Chagas é decorrente do comportamento oportunista de *T. cruzi* associado com a baixa de linfócitos T CD4+, menor que 200 células/mm³. Porém existem alguns relatos de reativação dessa infecção nos quais a imunodepressão / imunodepressão não foi evidenciada.

Apesar da parasitemia patente por *T. cruzi* ser o fator mais representativo da reativação da doença de Chagas existem casos de reativação no sistema nervoso central sem a detecção do parasito no sangue. A detecção precoce de *T. cruzi* pela visualização direta do mesmo, no sangue ou fluidos corporais, é difícil em decorrência da baixa sensibilidade dos métodos utilizados, e em geral, esta ocorre em processos de reativação intensos e tardios, contribuindo para um péssimo prognóstico e elevada mortalidade.

É importante considerar que algumas populações do parasito apresentam maior capacidade de sobreviver no sangue, as quais em condições de imunodepressão / imunossupressão poderiam induzir quadros graves de reativação pela elevada invasão tecidual. Essa capacidade de sobreviver no sangue evadindo à resposta imune do hospedeiro favorece sua detecção por meio da hemocultura em condições não associadas à imunodepressão / imunossupressão. Desse modo, também é importante avaliar se o perfil de hemocultura positiva do indivíduo coinfectado em períodos anteriores ao quadro de imunodepressão poderia ser um fator de alerta associado à reativação, indicativo de profilaxia anti *T. cruzi*.

A amostragem a ser analisada é expressiva e corresponde a uma coorte obtida no decorrer de 24 anos em uma importante área endêmica com controle vetorial para doença de Chagas. Um diferencial dessa pesquisa é que os indivíduos analisados

foram acompanhados durante vários anos nos Ambulatórios de doença de Chagas e de Doenças Infecciosas e Parasitárias (DIP) do Hospital de Clínicas da UFTM, referência regional no estudo da coinfeção *T. cruzi* / HIV. Desse modo, os dados encontrados contribuirão para o maior entendimento da reativação da doença de Chagas além de gerar condutas clínicas que poderão favorecer um melhor prognóstico para os indivíduos infectados por *Trypanosoma cruzi* em condição de imunodepressão.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Determinar o perfil da reativação da doença de Chagas em indivíduos com a coinfeção *T. cruzi* / HIV e com avaliação parasitológica, atendidos e acompanhados no Ambulatório de doença de Chagas ou de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro entre 1995 e 2019, identificando as características demográficas e os determinantes parasitológicos e de imunodepressão em indivíduos reativados e não reativados.

3.2 Objetivos específicos

- Identificar a ocorrência da coinfeção *T. cruzi* / HIV entre os indivíduos chagásicos encaminhados para avaliação parasitológica no Laboratório de Tripanossomatídeos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro entre 1995 e 2019.
- Avaliar a taxa de reativação da doença de Chagas associada à coinfeção com o HIV entre os indivíduos chagásicos encaminhados para avaliação da parasitemia no Laboratório de Tripanossomatídeos da UFTM.
- Comparar a distribuição dos indivíduos com a coinfeção *T. cruzi* / HIV reativados e não reativados em relação ao gênero, idade e procedência.
- Determinar as taxas de distribuição dos casos de reativação de acordo com o tipo de amostra avaliada, ou seja, sangue, líquor ou ambos.
- Comparar os perfis quantitativos de linfócitos T CD4+ e carga viral nos grupos de indivíduos reativados e não reativados.
- Correlacionar o perfil de positividade da hemocultura com a carga viral e linfócitos T CD4+ nos grupos de indivíduos reativados e não reativados em períodos anteriores ao quadro de imunodepressão.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo e coleta de dados

Este é um estudo documental, retrospectivo transversal realizado em uma coorte de indivíduos portadores da coinfeção *T. cruzi* / HIV, atendidos e acompanhados no Ambulatório de doença de Chagas ou de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro no período de janeiro de 1995 a outubro de 2019.

Esses indivíduos foram encaminhados ao Laboratório de Tripanossomatídeos da disciplina de Parasitologia da UFTM para a avaliação da parasitemia por meio da hemocultura e/ou detecção de reativação da doença de Chagas pela identificação de formas tripomastigotas de *Trypanosoma cruzi* no sangue periférico e/ou líquor por meio da concentração em microcapilar.

A amostragem de indivíduos portadores da coinfeção *T. cruzi* / HIV analisada foi obtida a partir do banco de dados do Laboratório de Tripanossomatídeos no qual foram identificados 3135 exames parasitológicos (hemocultura e/ou microconcentração em capilar) correspondentes a 1501 indivíduos portadores da doença de Chagas. A partir dessa amostragem foram identificados os indivíduos chagásicos portadores da coinfeção com o HIV e de acordo com os resultados dos exames de microconcentração em capilar estes indivíduos foram distribuídos em grupos com reativação e sem reativação da doença de Chagas.

Nos casos de reativação da doença de Chagas no sangue e/ou líquor foram excluídas da amostragem resultados de microconcentração em capilar realizadas para acompanhamento do tratamento e redução da carga parasitária até 60 dias após a detecção da reativação e as hemoculturas realizadas até 60 dias meses após a detecção da reativação.

Os dados referentes ao gênero, idade, estado de procedência, resultados de hemocultura e microhematócrito de cada indivíduo selecionado foram compilados do banco de dados do Laboratório de Tripanossomatídeos. A forma clínica da doença de Chagas apresentada pelos pacientes, foram obtidas a partir dos respectivos prontuários físicos.

Os dados da quantificação da carga viral e de linfócitos T CD4+ dos indivíduos com a coinfeção *T. cruzi* / HIV foram obtidos por meio de busca manual em cópias

de planilhas eletrônicas arquivadas na Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da UFTM sob a responsabilidade do Prof. Dr. Dalmo Correia Filho.

4.2 Análise estatística

A análise descritiva foi realizada a partir das porcentagens e valores absolutos apresentados em tabelas e figuras.

A avaliação das variáveis numéricas foi realizada pelo cálculo das medidas descritivas: medidas de centralidade (média), medidas de dispersão (mínimo e máximo, desvio padrão) e coeficiente de correlação de *Spearman*.

Para comparações entre dois grupos, foram utilizados o teste de diferenças de proporções e de *T-Student* (distribuição normal e homogênea dos dados) ou Mann-Whitney (quando os dados não apresentam distribuição normal e homogênea).

Para todos os testes foi considerado um nível de significância de 5%. Os dados foram organizados e analisados no Programa Microsoft Excel 2013 e as análises estatísticas foram realizadas no programa *GraphPadPrism 7*, com nível de significância fixado em $p < 0,05$.

4.3 Aspectos éticos

O presente trabalho é parte de um projeto mais abrangente o qual foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa para Seres Humanos da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) com aprovação CAAE de número 04508818.7.0000.5154. Por se tratar de um estudo documental retrospectivo em uma coorte do banco de dados do Laboratório de Tripanossomatídeos da Disciplina de Parasitologia da UFTM e baseado em revisão de prontuários, houve dispensa da obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

5 RESULTADOS

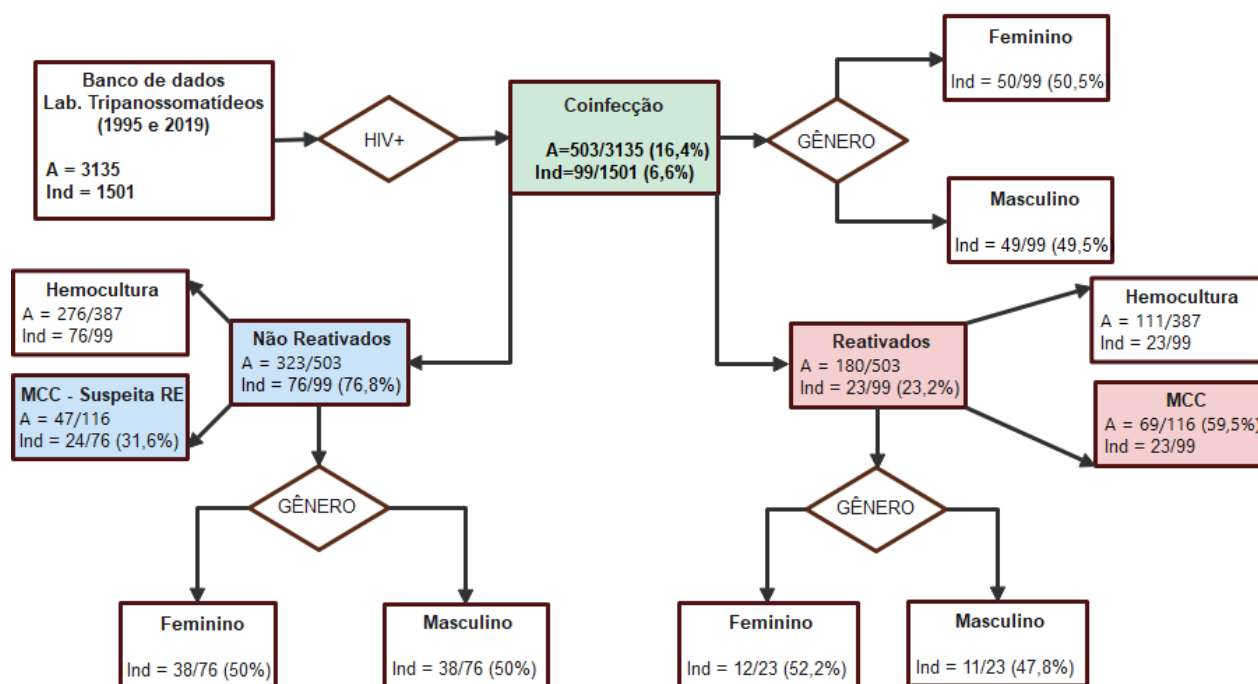
5.1 Ocorrência da coinfeção *Trypanosoma cruzi* / HIV e dados demográficos da amostra analisada

Na amostragem de indivíduos portadores da coinfeção *T. cruzi* / HIV obtida a partir do banco de dados do Laboratório de Tripanossomatídeos, no período entre 1995 a 2019, foram identificados três mil cento e trinta e cinco (3135) exames parasitológicos (hemocultura e/ou microconcentração em capilar), correspondentes a mil quinhentos e um (1501) indivíduos portadores da doença de Chagas (FLUXOGRAMA 1).

No grupo de indivíduos portadores da doença de Chagas 6,6% (99/1501), apresentaram a coinfeção *T. cruzi* / HIV. Nos quais foram realizados 503 exames parasitológicos correspondendo a 16,04% (503/3135) da amostragem total do banco de dados analisado (FLUXOGRAMA 1). Foram identificadas 387 solicitações de hemocultura para acompanhamento da parasitemia e para o diagnóstico de reativação da doença de Chagas 116 solicitações de microhematócrito, respectivamente, 76,9 % (387/503) e 23,1% (116/503) dos exames parasitológicos realizados no grupo dos indivíduos chagásicos coinfectados com o HIV.

Entre os indivíduos coinfectados 49,5% (49/99) eram do gênero masculino e 50,5% (50/99) do feminino, não ocorrendo diferença significativa entre os gêneros ($p > 0,05$), (FLUXOGRAMA 1). A média de idade nesse grupo foi de $51,6 \pm 10,5$ anos, sendo $50,7 \pm 10,5$ detectada no gênero masculino e $52,6 \pm 10,3$ no feminino, não ocorrendo diferença significativa ($p > 0,05$), (FIGURA 1).

De acordo com a procedência foi encontrado que 64,6% (64/99) dos indivíduos eram do Estado de Minas Gerais, 24,2% (24/99) de São Paulo, 3,0% (3/99) da Bahia, 1,0% (1/99) do Piauí, 3,0% (3/99) de Goiás, 1,1% (1/99) do Rio Grande do Sul e 3,0% (3/99) não declarado (FIGURA 2).



Fluxograma 1 – Seleção de indivíduos portadores da doença Chagas e com a coinfeção *Trypanosoma cruzi* / HIV identificados no banco de dados do Laboratório de Tripanosomatídeos do Hospital de Clínicas da UFTM entre 1995 e 2019.

A, Amostra; Ind, Indivíduo.

Fonte: Elaborado pela Autora, 2021.

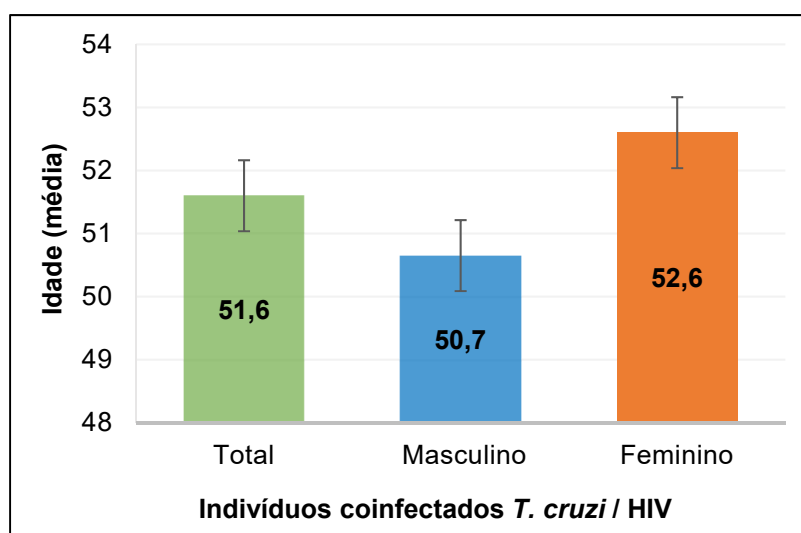


Figura 1 - Distribuição da média de idade entre os indivíduos coinfectados *Trypanosoma cruzi* / HIV de acordo com o gênero ($p > 0,05$).

Fonte: Elaborado pela Autora, 2021

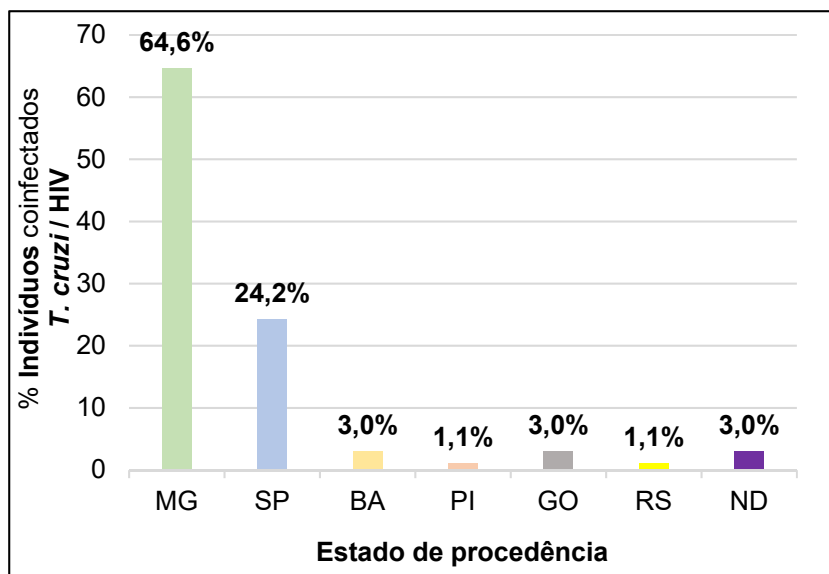


Figura 2 - Distribuição dos indivíduos coinfetados *Trypanosoma cruzi* / HIV de acordo com o Estado de sua procedência.

MG, Minas Gerais; SP, São Paulo; BA, Bahia; PI Piauí; GO, Goiás; RS, Rio Grande do Sul; ND, não determinado.

Fonte: Elaborado pela Autora, 2021

5.2 Identificação dos grupos de indivíduos com a coinfeção *Trypanosoma cruzi* / HIV reativados e não reativados e distribuição dos mesmos de acordo com a faixa etária, gênero e formas clínicas

Os grupos de indivíduos reativados (23/99) e não reativados (76/99) foram identificados de acordo com o resultado do exame de microcentração do sangue e/ou líquido em tudo capilar, sendo os indivíduos que apresentaram *Trypanosoma cruzi* neste exame considerados com reativação da doença de Chagas.

O microhematócrito foi realizado em quarenta e sete (47/99) indivíduos coinfetados *T. cruzi* / HIV que realizaram cento e dezesseis (116/503) exames, dos quais noventa e um (91/116) de sangue e vinte e cinco (25/116) de líquido (FLUXOGRAMA 2).

5.2.1 Grupo dos indivíduos reativados e distribuição de acordo com o gênero e faixa etária

No grupo de indivíduos reativados (23/99) foram realizados 59,5% (69/116) dos exames de microconcentração em capilar dos quais 44,9% (31/69) foram positivos (FLUXOGRAMA 2).

Trypanosoma cruzi foi identificado em 26,7% (31/116) dos exames de microconcentração em capilar, dos quais 35,5% (11/31) foram positivos no líquido e 64,5% (20/31) no sangue, as quais corresponderam aos 23 indivíduos que constituíram o grupo reativado (FLUXOGRAMA 2).

No total de amostras de sangue e líquido analisadas, *T. cruzi* foi identificado pela microconcentração em 22,0% (20/91) das amostras de sangue e em 44,0% (11/25) nas amostras de líquido (FLUXOGRAMA 2), sendo esta diferença significativa ($p=0,027$). Esse dado demonstra que as amostras do líquido apesar de terem sido analisadas em menor quantidade apresentaram maior parasitismo por *T. cruzi*.

Considerando que o local de reativação é definido pela origem das amostras positivas, podemos inferir que nas 31 amostras positivas para *Trypanosoma cruzi*, a reativação ocorreu em 64,5% (20/31) das amostras no SG e 35,5% (11/31) no LCR, demonstrando que nos casos aqui avaliados a maioria apresentou a reativação no sangue (FLUXOGRAMA 2).

A reativação da doença de Chagas em foi detectada em 23,2% (23/99) dos indivíduos coinfectados *T. cruzi* / HIV (FIGURA 3). No entanto, a taxa de reativação da doença de Chagas entre os indivíduos coinfectados com o HIV foi de 24,2% (24/99), em decorrente de duas reativações em um mesmo indivíduo do gênero feminino em anos subsequentes, em 2010 no líquido cefalorraquidiano (LCR) e em 2011 no sangue e LCR.

Entre as 24 amostras dos indivíduos com a coinfeção *T. cruzi* / HIV a reativação da doença de Chagas ocorreu em 45,8% (11/24) dos casos no gênero masculino em 54,2% (13/24) no feminino.

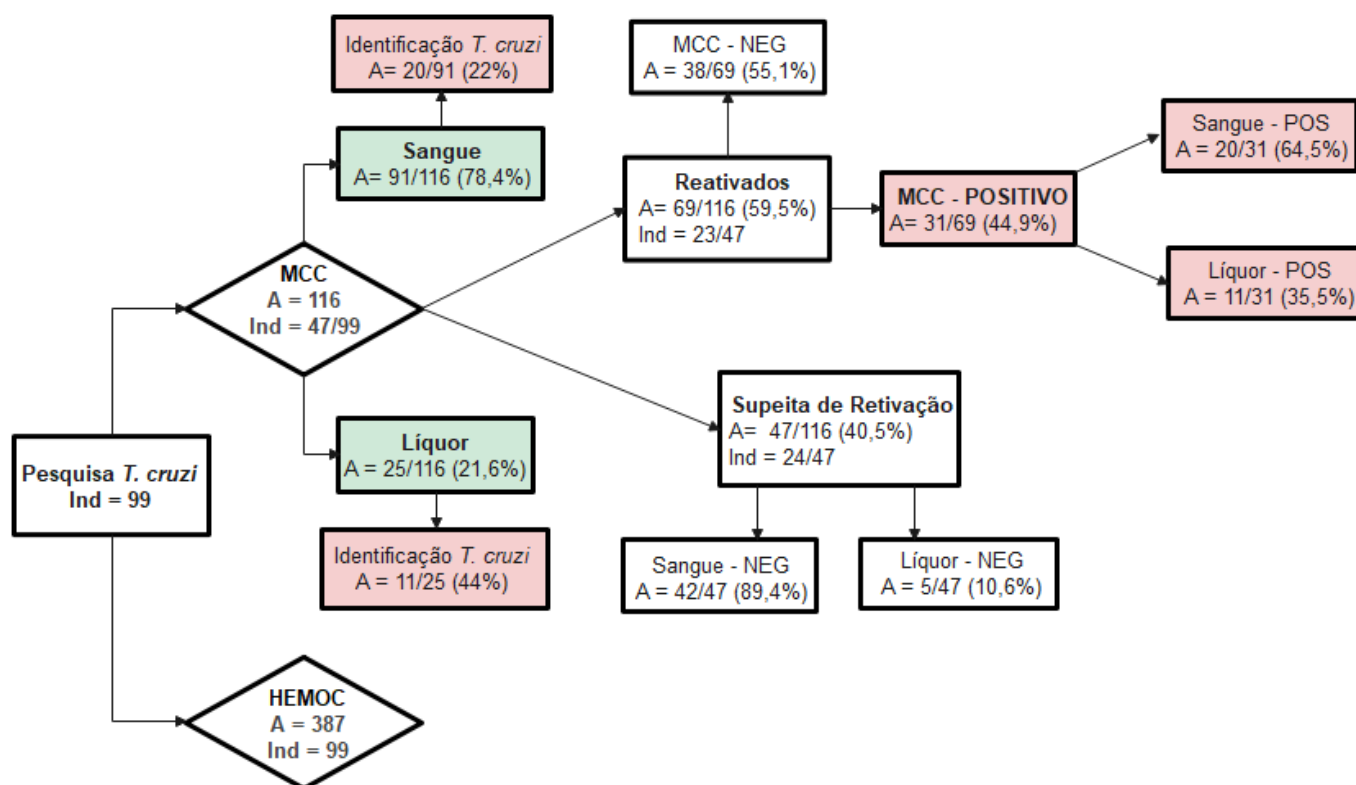
A distribuição dos 13 casos de reativação no sangue (SG), 04 no líquido cefalorraquidiano (LCR) e 07 no SG/LCR de acordo com o gênero masculino e feminino, correspondeu respectivamente a reativação no SG: 54,5% (6/11) e 53,8% (7/13); no LCR: 18,2% (2/11) e 15,4% (2/13); SG/LCR: 27,3% (3/11) e 30,8% (4/13).

Não ocorrendo diferença significativa ($p > 0,05$) na distribuição do local de reativação em relação aos gêneros (FIGURA 4).

A reativação (FIGURA 5) foi detectada isoladamente no sangue em 54,2% (13/24) das amostras, no sangue e líquido cefalorraquidiano em 29,1% (7/24) ou apenas no líquido cefalorraquidiano em 16,7% (4/24) dos casos (QUADRO1).

Entre os indivíduos reativados 47,8% (11/23) e 52,2% (12/23) corresponderam, respectivamente, aos gêneros masculino e feminino ($p > 0,05$), (FIGURA 6).

A média de idade no grupo de indivíduos reativados (FIGURA 7) foi $54,0 \pm 9,9$ anos, sendo $50,9 \pm 9,5$ anos no gênero masculino e $56,4 \pm 8,0$ anos no feminino, sem diferença significativa entre os gêneros ($p > 0,05$).



Fluxograma 2 – Identificação de *Trypanosoma cruzi* em amostras de sangue e líquido. A, Amostra; Ind, Indivíduo; MCC, microcentração em capilar; Hemoc, hemocultura; POS, positivo; NEG, negativo.

Fonte: Elaborado pela Autora, 2021

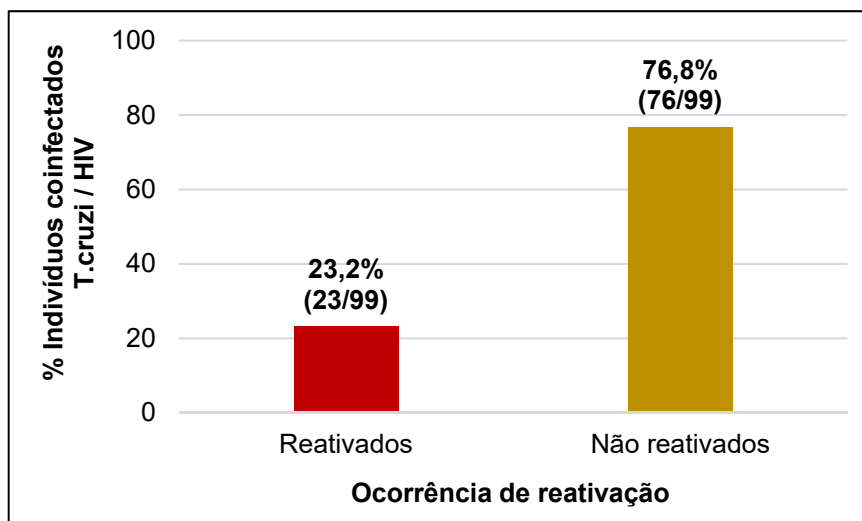


Figura 3 - Distribuição dos indivíduos coinfetados *Trypanosoma cruzi* / HIV de acordo com a ocorrência de reativação no grupo.

Fonte: Elaborado pela Autora, 2021

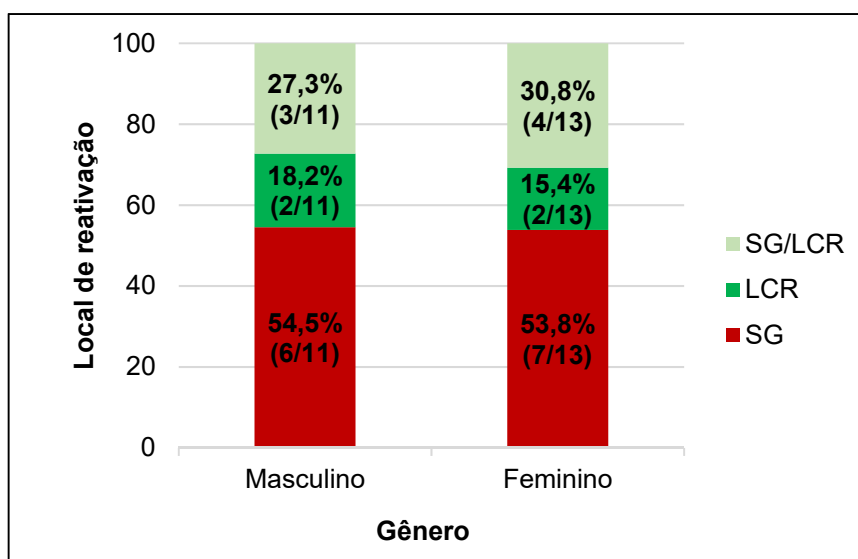


Figura 4 - Distribuição das 24 amostras de reativação da doença de Chagas em indivíduos coinfetados *Trypanosoma cruzi* / HIV em relação ao local de reativação e gênero ($p > 0,05$).

SG, sangue; LCR, líquido cefalorraquidiano; SG/LCR, sangue / líquido cefalorraquidiano

Fonte: Elaborado pela Autora, 2021

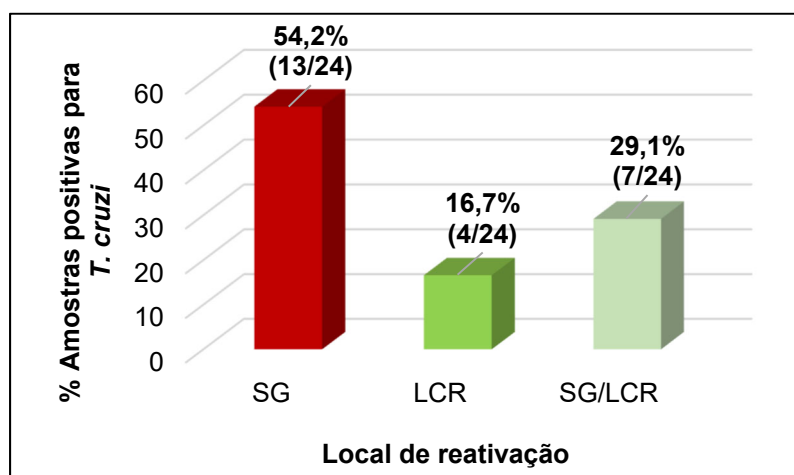


Figura 5 - Distribuição da ocorrência de reativação doença de Chagas de acordo com o local de detecção de *Trypanosoma cruzi* em 24 amostras de indivíduos coinfectados *Trypanosoma cruzi* / HIV.

SG, sangue; LCR, líquido cefalorraquidiano; SG/LCR, sangue / líquido cefalorraquidiano).

Fonte: Elaborado pela Autora, 2021

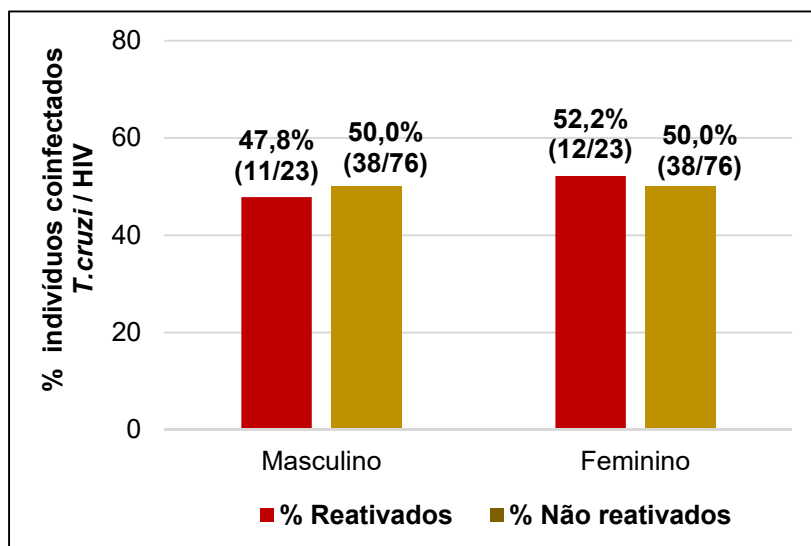


Figura 6 - Distribuição dos indivíduos coinfectados *Trypanosoma cruzi* / HIV por gênero de acordo com ocorrência de reativação ($p > 0,05$).

Fonte: Elaborado pela Autora, 2021

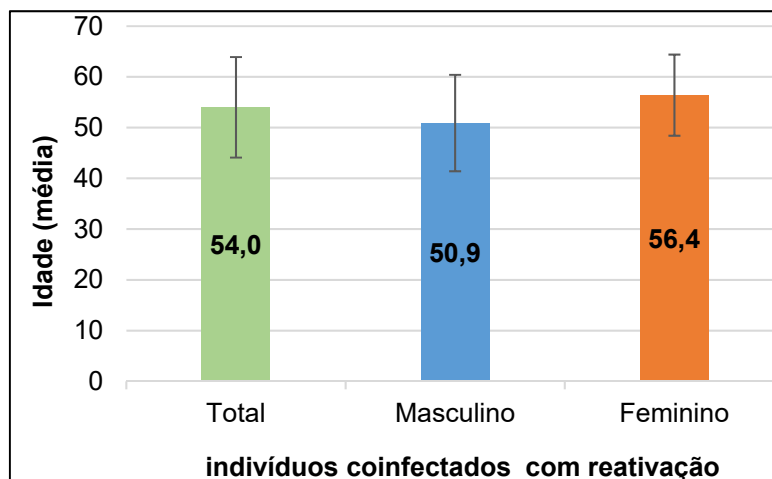


Figura 7 - Distribuição da média de idade entre os indivíduos coinfectados *Trypanosoma cruzi* / HIV com reativação da doença de Chagas de acordo com o gênero ($p > 0,05$).

Fonte: Elaborado pela Autora, 2021

Quadro 1 - Distribuição da ocorrência de reativação da doença de Chagas no decorrer de 24 anos de avaliação de acordo com o ano e local de detecção de *Trypanosoma cruzi*.

Ano	Local de detecção			Total
	SG	LCR	SG/LCR	
1995		1		1
1996			1	1
1998			1	1
1999	-	-	-	0
2003	1		1	2
2004	1			1
2005	2		1	3
2006	1			1
2007		2	2	4
2008	2			2
2009	1			1
2010		1		1
2011			1	1
2012	1			1
2013	1			1
2014	1			1
2015	1			1
2016	-	-	-	0
2017	1			1
2018-19	-	-	-	0
Total	13	4	7	24

SG, sangue; LCR, líquido cefalorraquidiano.

Fonte: Elaborado pela Autora, 2021

5.2.2 Grupo dos indivíduos não reativados e distribuição de acordo com o gênero e faixa etária

O grupo dos indivíduos não reativados foi composto por 76,8% (76/99) dos indivíduos coinfectados *T. cruzi* / HIV (FIGURA 3), dos quais em 31,6% (24/76) houve suspeita da reativação da doença de Chagas (FLUXOGRAMA 1). Nesses foram solicitados 47 exames pela microconcentração em capilar, correspondente a amostras de sangue e líquido respectivamente em 89,4% (42/47) e 10,6% (5/47), (FLUXOGRAMA 2). O grupo não reativado foi composto por 50% (38/76) de indivíduos de cada gênero, masculino e feminino (FIGURA 6), sem diferença estatística entre os gêneros ($p > 0,05$). A média de idade neste grupo (FIGURA 8) foi de $50,2 \pm 11,1$ anos, sem diferença ($p > 0,05$) entre os gêneros masculino e feminino, os quais apresentaram $50,7 \pm 10,8$ anos e $49,9 \pm 10,9$ anos, respectivamente.

A análise entre os indivíduos reativados e não reativados, mostrou diferença significativa ($p=0,0240$) em relação à média de idade nos grupos, a qual foi maior entre os indivíduos reativados ($54,0 \pm 9,9$ anos).

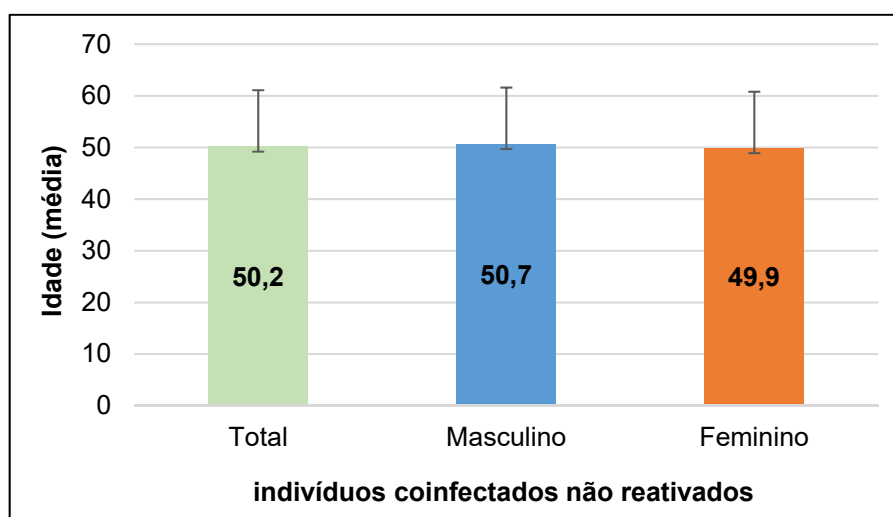


Figura 8 - Distribuição da média de idade entre os indivíduos coinfectados *Trypanosoma cruzi* / HIV não reativados de acordo com o gênero ($p > 0,05$).

Fonte: Elaborado pela Autora, 2021

5.2.3 Identificação das formas clínicas nos grupos reativados e não reativados

A identificação das formas clínicas da doença de Chagas foi realizada em 66,7% (66/99) dos indivíduos coinfectados, dos quais 69,6% (16/23) pertenciam ao grupo com reativação (RE) da doença de Chagas e 65,8% (50/76) ao grupo não reativado (NR). Nesses, a forma cardíaca da doença de Chagas foi identificada, respectivamente, em 68,7% (11/16) e 46% (23/50), a indeterminada em 25% (4/16) e 40% (20/50), a forma mista (cardiodigestiva) em 6,3%(1/16) e 10% (5/50), sendo a forma digestiva isolada detectada em 4,0% (2/50) apenas no grupo não reativado (TABELA 1). Não ocorreu diferença significativa entre a distribuição das formas clínicas nos grupos reativados e não reativados, $p= 0,2503$.

Tabela 1 - Distribuição das formas clínicas da doença de Chagas entre os indivíduos coinfectados *Trypanosoma cruzi* / HIV reativados (RE) e não reativados (NR).

FORMA CLÍNICA DA DOENÇA DE CHAGAS	RE 69,6% (16/23)	NR 65,8% (50/76)
CARDÍACA	68,7 (11/16)	46 (23/50)
INDETERMINADA	25,0 (4/16)	40 (20/50)
CARDIODIGESTIVA	6,3 (1/16)	10 (5/50)
DIGESTIVA	-	4 (2/50)

Fonte: Elaborado pela Autora, 2021

5.3 Distribuição dos casos de reativação da doença de Chagas em relação ao ano de ocorrência e local de detecção de *Trypanosoma cruzi*

A distribuição das 24 ocorrências de reativação da doença de Chagas (um indivíduo reativou duas vezes) no decorrer dos 24 anos de avaliação desse estudo, evidenciou em média 1 caso/ano (FIGURA 9), sendo o primeiro registrado em 1995 no líquido cefalorraquidiano (LCR) e o último em 2017 no sangue (SG). A maioria dos casos, 54,2% (13/24), foi detectada no sangue entre 2003 e 2008 (QUADRO 1).

No período de 2009-2019 (FIGURA 9) observamos uma redução dos casos de reativação, 33,3% (8/24), e curiosamente, os 5 casos que ocorreram a partir de 2012 corresponderam, exclusivamente, a casos de reativação no sangue (QUADRO 1).

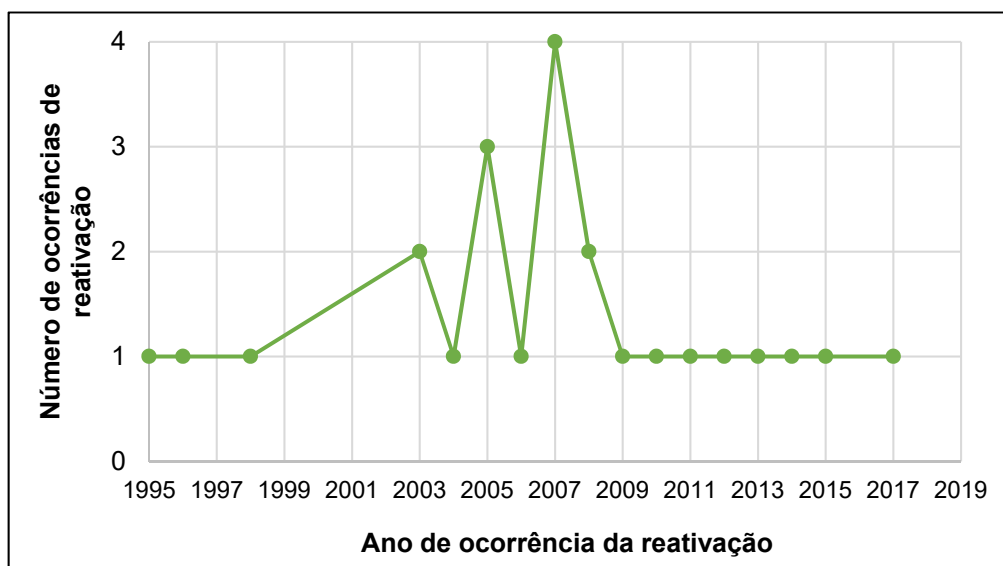


Figura 9 - Distribuição anual das ocorrências de reativação da doença de Chagas detectadas entre 1995 e 2019.

Fonte: Elaborado pela Autora, 2021

5.4 Perfis clínicos e laboratoriais dos indivíduos reativados e não reativados que foram ao óbito

Entre os vinte e três indivíduos coinfectados *T. cruzi* / HIV com reativação da doença de Chagas, 30,4% (7/23) foram ao óbito entre 2003 e 2015, desses 71,4% (5/7) eram do gênero feminino e 28,6% (2/7) do masculino e apresentaram média de idade de $57,7 \pm 11,2$ anos.

O óbito no grupo dos indivíduos reativados foi relacionado com a invasão do SNC em 71,4% (5/7), sendo *Trypanosoma cruzi* detectado na maioria dos casos 80% (4/5) no sangue e líquido, e nos demais casos apenas no sangue. Apesar de a maioria dos indivíduos que foram ao óbito terem sido tratados com a TARV, 71,4% (5/7), apenas dois estavam em uso da mesma antes da reativação e três em uso pelo menos 30 dias antes da reativação. O óbito foi associado com valores de LT-CD4+ < 200

células/mm³ (81 ± 73 células/mm³) e carga viral muito elevada (427616 ± 456036 cópias/ml), (TABELA 2).

Entre os indivíduos coinfectados *T. cruzi* / HIV sem reativação da doença de Chagas (76/99), o óbito ocorreu em 7,9% (6/76) entre 2001 e 2019, sendo que 33,3% (2/6) eram do gênero feminino e 66,7% (4/6) do masculino. Estes apresentaram média de idade de $40,0 \pm 10,3$ anos e contagem de células T CD4+ 352 ± 349 células/mm³ e carga viral 218162 ± 438048 cópias/ml (TABELA 3).

A comparação entre os grupos evidenciou que os indivíduos reativados apresentaram diferenças significativas ($p < 0.05$) relacionadas à maior taxa de mortalidade ($p = 0,0050$), maior ocorrência no gênero feminino ($p = 0,0017$), LT-CD4+ < 200 células/mm³ e CV elevada em relação ao grupo não reativado. Apesar de a maioria ter feito uso da TARV e BZ.

Tabela 2 - Dados de mortalidade associados à reativação da doença de Chagas na coinfeccção *Trypanosoma cruzi* / HIV.

Ano óbito	Idade	Gen	Ano Reat	Local Reat	LT-CD4+	CV	Trat	TARV
12/2003	56	F	2003	LCR/SG	-	-	BZN	-
05/2003	61	F	2003	SG	8	LMax	NT	4/2003
10/2005	62	F	2005	LCR/SG	74	46932	BZN	9/2005
08/2007	40	F	2007	LCR	55	LMax	NT	07/2007
09/2007	53	M	2007	LCR/SG	100	248386	BZN	-
11/2007	55	F	2007	LCR/SG	31	270326	BZN	07/2002
09/ 2015	77	M	2015	SG	215	50	NT	06/2003

Gen, gênero; Reat, reativação; LT-CD4+, linfócitos T CD4+; CV, carga viral; Trat, Tratamento; TARV, terapia antirretroviral; F, feminino; M, masculino; SG, sangue, LCR, líquido cefalorraquidiano; LMax, limite máximo; BZN, Benzonidazol; NT, não tratado.

Fonte: Elaborado pela Autora, 2021

Tabela 3 - Dados de mortalidade em indivíduos coinfectados *Trypanosoma cruzi* / HIV sem reativação da doença de Chagas.

Óbito	Idade	Gênero	LT- CD4+	Carga Viral	TARV
2001	41	M	247	1000000	-
2004	29	F	38	72595	07/2003
2008	36	M	190	15589	01/2008
2013	41	F	1019	-	12/2012
2016	59	M	420	<LMin	11/2005
2019	22	M	197	2578	-

LT-CD4+, linfócitos T CD4+; TARV, terapia antirretroviral; F, feminino; M, masculino; LMin, limite mínimo.

Fonte: Elaborado pela Autora, 2021

5.5 Análise da quantificação de linfócitos T CD4+ e de carga viral na amostragem total de indivíduos coinfectados e entre os grupos de indivíduos reativados e não reativados

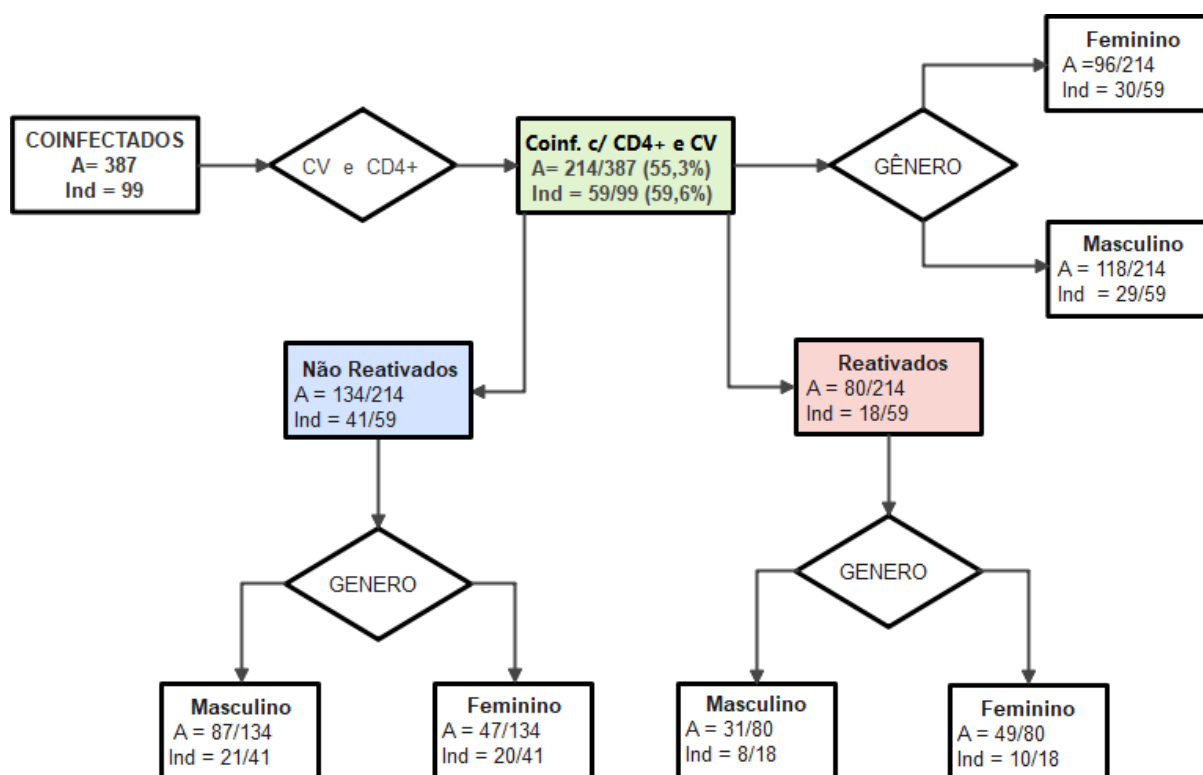
Os dados referentes à análise da quantificação de linfócitos T CD4+ e da carga viral foram compilados de cópias de planilhas eletrônicas, disponibilizadas pela Disciplina de Doenças Infeciosas e Parasitárias (DIP) da UFTM. Foram encontrados dados referentes a 55,3% (214/387) das amostras, as quais foram correspondentes a 59,6% (59/99) dos indivíduos coinfectados *T. cruzi* / HIV (FLUXOGRAMA 3).

5.5.1 Análise quantitativa dos linfócitos T CD4+ e da carga viral na amostragem total (214/387) de indivíduos coinfectados *T. cruzi* / HIV (59/99)

A média total de linfócitos T CD4+ dos indivíduos coinfectados *T. cruzi* / HIV, incluindo os que reativaram e não reativaram, foi 419 ± 286 células/mm³ e carga viral 88862 ± 232900 cópias/ml, apresentando uma correlação inversa fraca (coeficiente de correlação de Spearman (r) = - 0,5355 e $p < 0,0001$), (FIGURA 10).

Os indivíduos coinfectados com contagem de LT-CD4+ e CV foram separados por gênero, sendo o masculino composto por 118 amostras de 29 indivíduos e o feminino com 96 amostras de 30 indivíduos (FLUXOGRAMA 3).

No gênero masculino e feminino a média de linfócitos T CD4+ correspondeu respectivamente a 380 ± 253 células/mm³ e 447 ± 322 células/mm³, sem diferença significativa entre os grupos ($p=0,17$). A carga viral entre os indivíduos do gênero masculino foi 71217 ± 203899 cópias/ml e no feminino 127975 ± 278758 cópias/ml, apresentando diferença significativa entre os grupos ($p=0,0208$).



Fluxograma 3 – Seleção de indivíduos coinfectados *Trypanosoma cruzi* / HIV com contagem de linfócitos T CD4+ e carga viral.

A, Amostra; Ind, Indivíduo

Fonte: Elaborado pela Autora, 2021

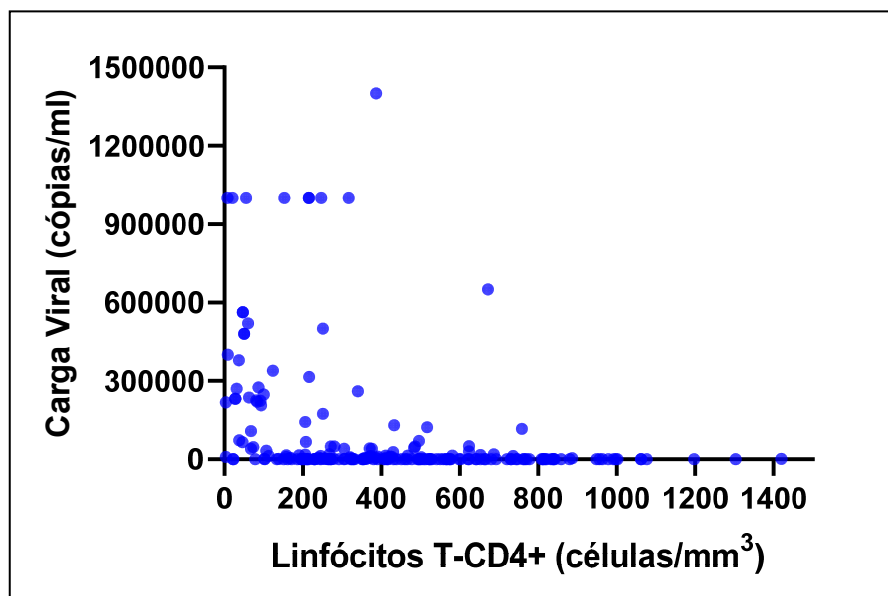


Figura 10 - Correlação entre carga viral e linfócitos T CD4+ na população total analisada correspondente a 214 amostras de 59 indivíduos coinfectados *Trypanosoma cruzi* / HIV.

Coefficiente de correlação de Spearman ($r = -0,5355$ e $p < 0,0001$).

Fonte: Elaborado pela Autora, 2021

5.5.2 Análise quantitativa dos linfócitos T CD4+ e da carga viral entre os grupos de indivíduos reativados (18/59) e não reativados (41/59)

O grupo de indivíduos coinfectados (59/99) com contagem de LT-CD4+ e CV foi constituído por 80 amostras correspondentes a 18 indivíduos reativados e 134 amostras de 41 indivíduos não reativados (FLUXOGRAMA 3).

A contagem de linfócitos T CD4+ entre os indivíduos reativados (360 ± 304 células/mm³) e não reativados (437 ± 273 células/mm³) apresentou diferença significativa ($p = 0,0186$) entre os grupos. A carga viral no grupo de indivíduos com reativação (160629 ± 326761 cópias/ml) e sem reativação (56462 ± 161348 cópias/ml) não apresentou diferença significativa entre os grupos ($p = 0,0510$), contudo o valor de p ficou no limiar da significância (TABELA 4)

A distribuição dos linfócitos T CD4+ de acordo com o gênero no grupo de indivíduos reativados apresentou diferença significativa ($p = 0,0109$), sendo observada uma menor média entre os indivíduos do gênero masculino (252 ± 201 células/mm³) em relação aos do feminino (428 ± 338 células/mm³), (TABELA 4). No grupo dos indivíduos não reativados essa média de correspondeu a 422 ± 255 células/mm³ e 466 ± 307 células/mm³ respectivamente nos gêneros masculino e feminino, sem diferença estatística entre os grupos ($p = 0,4480$).

A distribuição da carga viral de acordo com o gênero no grupo de indivíduos reativados não apresentou diferença significativa ($p=0,3488$), com média de 141687 ± 285354 cópias/ml e de 171287 ± 352498 cópias/ml, respectivamente, no gênero masculino e no feminino. No grupo de indivíduos não reativados houve diferença da carga viral média entre os gêneros ($p=0,0462$), sendo detectada menor média no gênero masculino (39315 ± 159313 cópias/ml) que no feminino (84918 ± 165183 cópias/ml), (TABELA 4).

Tabela 4 - Comparação da quantificação de LT-CD4+ e carga viral no total de indivíduos com reativação e sem reativação da doença de Chagas e de acordo com o gênero em cada grupo (* $p= 0,0186$; ** $p=0,0109$; *** $p=0,0462$)

	REATIVADOS (18/59)		NÃO REATIVADOS (41/59)	
	LT-CD4+	CV	LT-CD4+	CV
	$360 \pm 304^*$	160629 ± 326761	$437 \pm 273^*$	56462 ± 161348
Masc	$252 \pm 201^{**}$	141687 ± 285354	422 ± 255	$39315 \pm 159313^{***}$
Fem	$428 \pm 338^{**}$	171287 ± 352498	466 ± 307	$84918 \pm 165183^{***}$

Ind, indivíduo; LT-CD4+, linfócitos T CD4+; CV, carga viral; Masc, masculino; Fem, feminino
Fonte: Elaborado pela Autora, 2021

5.5.3 Distribuição dos indivíduos coinfectados *Trypanosoma cruzi* / HIV reativados em grupos associados à indivíduos sem imunodepressão e carga viral baixa/moderada, com imunodepressão e carga viral elevada e com imunodepressão e carga viral baixa/moderada

Em 18 indivíduos coinfectados *T. cruzi* / HIV com reativação da doença de Chagas (Grupo Total) foi possível avaliar dados referente à idade, gênero, local de reativação, LT-CD4+, CV e tratamento antiviral. Esse grupo apresentou média de LT-CD4+ igual a 159 ± 179 células/mm³ e carga viral elevada 382917 ± 422635 cópias/ml (coeficiente de correlação de Spearman (r) = - 0,4295 e $p=0,0753$). Dados referentes ao tratamento foram identificados em 15 casos: TARV: 53,3% (8/15); BZ: 60% (9/15); TARV/BZ: 33,3% (5/15); NT: 20,0% (3/15). O óbito ocorreu em 33,3% (6/18). (QUADRO 2; FIGURA 11).

Estes indivíduos foram distribuídos em três grupos de acordo com os valores de LT-CD4+ e carga viral: sem imunodepressão (LT-CD4+ > 200 células/mm³) e carga viral baixa/moderada (Grupo A); indivíduos com imunodepressão associados LT-CD4+ ≤ 215 células/mm³ e carga viral elevada (Grupo B) e indivíduos com imunodepressão e carga viral baixa/moderada (Grupo C), (QUADRO 2; FIGURA 11).

GRUPO A: composto por 27,8% (5/18) da amostragem, 80% (4/5) do gênero feminino. Este grupo apresentou carga viral baixa a moderada menor que 100.000 cópias/ml (24106 ± 33694 cópias/ml), sem imunodepressão com LT-CD4+ > 204 células/mm³ (390 ± 170 células/mm³) e foi associado à 33,3% (4/12) dos casos reativação no sangue e 25% (1/4) dos casos de SG/LCR. Foi detectada uma correlação fraca, r= 0,23, entre essas variáveis. Dados referentes ao tratamento foram identificados em quatro casos: TARV: 75% (3/4); BZ: 25% (1/4); TARV/BZ: 25% (1/4); NT: 25% (1/4). O óbito ocorreu em 20% (1/5).

GRUPO B: constituído pela maioria das amostras, 55,6% (10/18) das quais 60% (6/10) proveniente de indivíduos do gênero masculino. Este grupo foi associado a quadros indicativos de imunodepressão, apresentando quantificação de LTCD4+ com valor máximo de 215 células/ mm³ (média de 67 ± 69 células/mm³) e carga viral elevada (671442 ± 358656 cópias/ml). Estas variáveis apresentaram uma correlação moderada com tendência à forte (r= 0,66). Esse comportamento foi associado à 50% (6/12) dos casos de reativação no sangue, 50% (2/4) no SG/LCR e em 100% (2/2) no LCR. Dados referentes ao tratamento foram identificados em 8 casos: TARV: 50,0% (4/8); BZ: 75,0% (6/8); TARV/BZ: 37,5 % (3/8); NT: 12,5% (1/8). O óbito ocorreu em 40,0 % (4/10).

GRUPO C: constituído por três indivíduos, 16,6% (3/18), que apresentaram imunodepressão com níveis de LT-CD4+ < 200 células/ mm³ (83 ± 84 células/mm³) fracamente associados (r=0,30) com níveis de carga viral baixos ou moderados (19183 ± 24434 cópias/ml), identificada em 25% (1/4) dos casos de reativação no SG/LCR e 16,7% (2/12) no SG. Dados referentes ao tratamento foram identificados em 3 casos: TARV: 33,3% (1/3); BZ: 66,6 % (2/3); TARV/BZ: 33,3%(1/3); NT: 33,3% (1/3). O óbito ocorreu em 33,3 % (1/3).

Quadro 2 – Dados referentes ao local de detecção da reativação da doença de Chagas, LT-CD4+, carga viral, idade e gênero de indivíduos coinfectados *Trypanosoma cruzi* / HIV.

Grupo	Nº	Idade	Gênero	Local Reat	LT-CD4+	Carga Viral	Ano Reat	TRAT
A	1.	64	F	SG	624	50.166	2017	NT
	2.	63	F	SG	496	70.213	2008	TARV /BZ
	3.	50	F	SG	355	<Lmin	2006	TARV
	4.	77 †	M	SG	271	50	2015	TARV
	5.	45	F	SG/LCR	204	<Lmin	2011	NE
B	6.	61 †	F	SG	8	>Lmax	2003	NT
	7.	52	M	SG	20	>Lmax	2005	TARV/BZ
	8.	40 †	F	LCR	55	>Lmax	2007	TARV
	9.	41	M	SG	153	>Lmax	2012	TARV/ BZ
	10.	55	F	SG	215	>Lmax	2005	BZ
	11.	62	M	SG	47	563.237	2014	NE
	12.	33	M	LCR	9	400.000	1995	BZ
	13.	55 †	F	SG/LCR	31	270.326	2007	TARV/BZ
	14.	53 †	M	SG/LCR	100	248.386	2007	BZ
	15.	48	M	SG	28	232.470	2009	NE
C	16.	51	M	SG	171	891	2013	NT
	17.	62 †	F	SG/LCR	74	46.932	2005	TARV/BZ
	18.	42	F	SG	4	9.726	2004	BZ

CV, carga viral/ml; SG, sangue; LCR, líquido cefalorraquidiano; TRAT, tratamento; NT, não tratado; NE, não encontrado; TARV, terapia antirretroviral; BZ, Benzonidazol; >Lmax, maior que 1.000.000 cópias/ml; < Lmin, menor que limite mínimo (40-50 cópias/ml); † óbito

Fonte: Elaborado pela Autora, 2021.

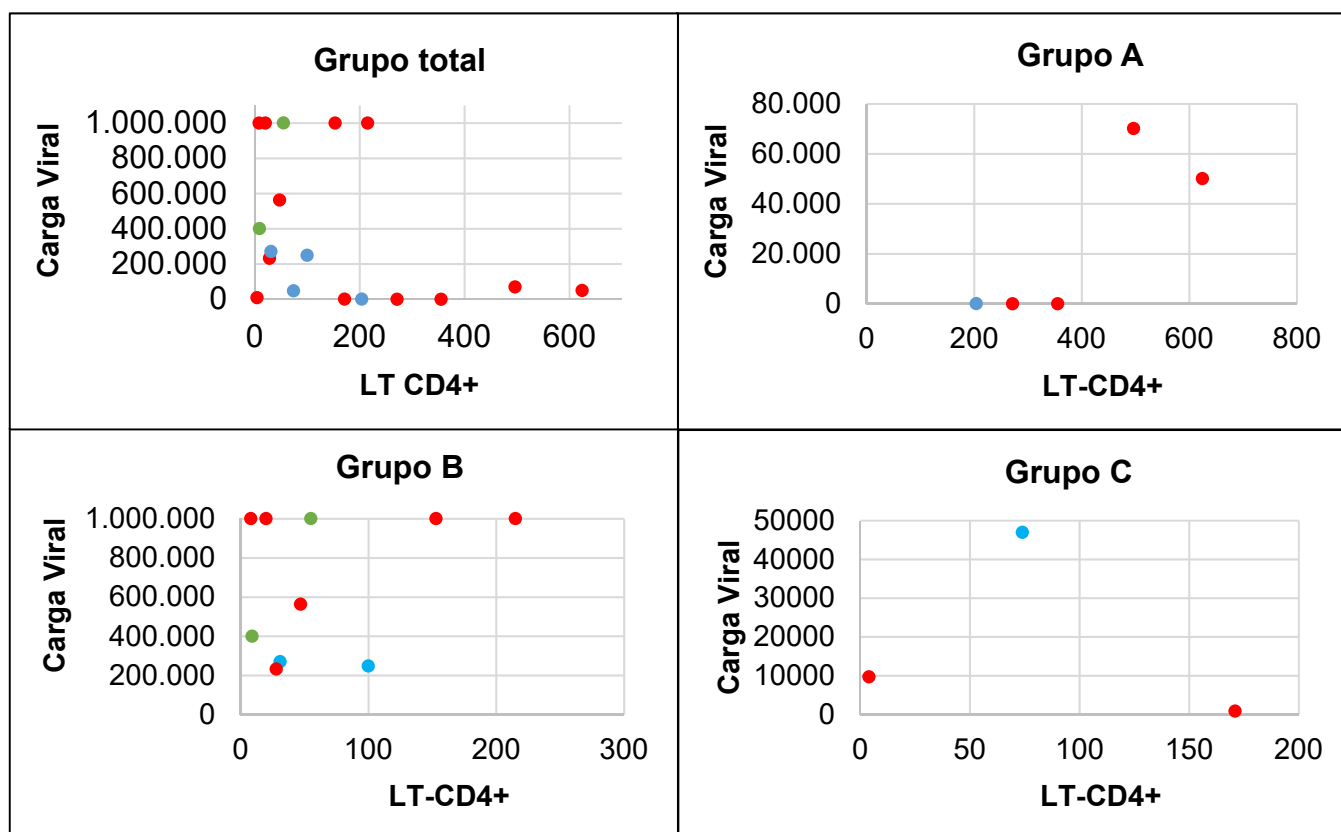


Figura 11 – Correlação entre os valores de linfócitos T CD4+ e carga viral em indivíduos coinfetados *Trypanosoma cruzi* / HIV com reativação da doença de Chagas e o respectivo local de detecção da reativação.

Grupo total: n= 18 indivíduos; LT-CD4+ e CV; Grupo A: LT-CD4+ > 204 células/mm³ e carga viral baixa / moderada (r=0,23); Grupo B: LT-CD4+ ≤ 215 células/mm³ e carga viral elevada (r=0,66); Grupo C: LT- CD4+ < 200 células/mm³ e carga viral baixa / moderada (r=0,30).

Coefficiente de correlação de Spearman (r) = - 0,4295 e p=0,0753; sangue (SG), líquido cefalorraquidiano (LCR) ou em ambos (SG/LCR).

Fonte: Elaborado pela Autora, 2021

5.6 Hemocultura em indivíduos coinfectados *Trypanosoma cruzi* / HIV

No total foram realizados 387 exames de hemocultura em 99 indivíduos coinfectados *T. cruzi* / HIV (FLUXOGRAMA 4) que apresentaram níveis de LT-CD4 de 413 ± 294 células/mm³ e carga viral 83582 ± 233514 cópias/ml.

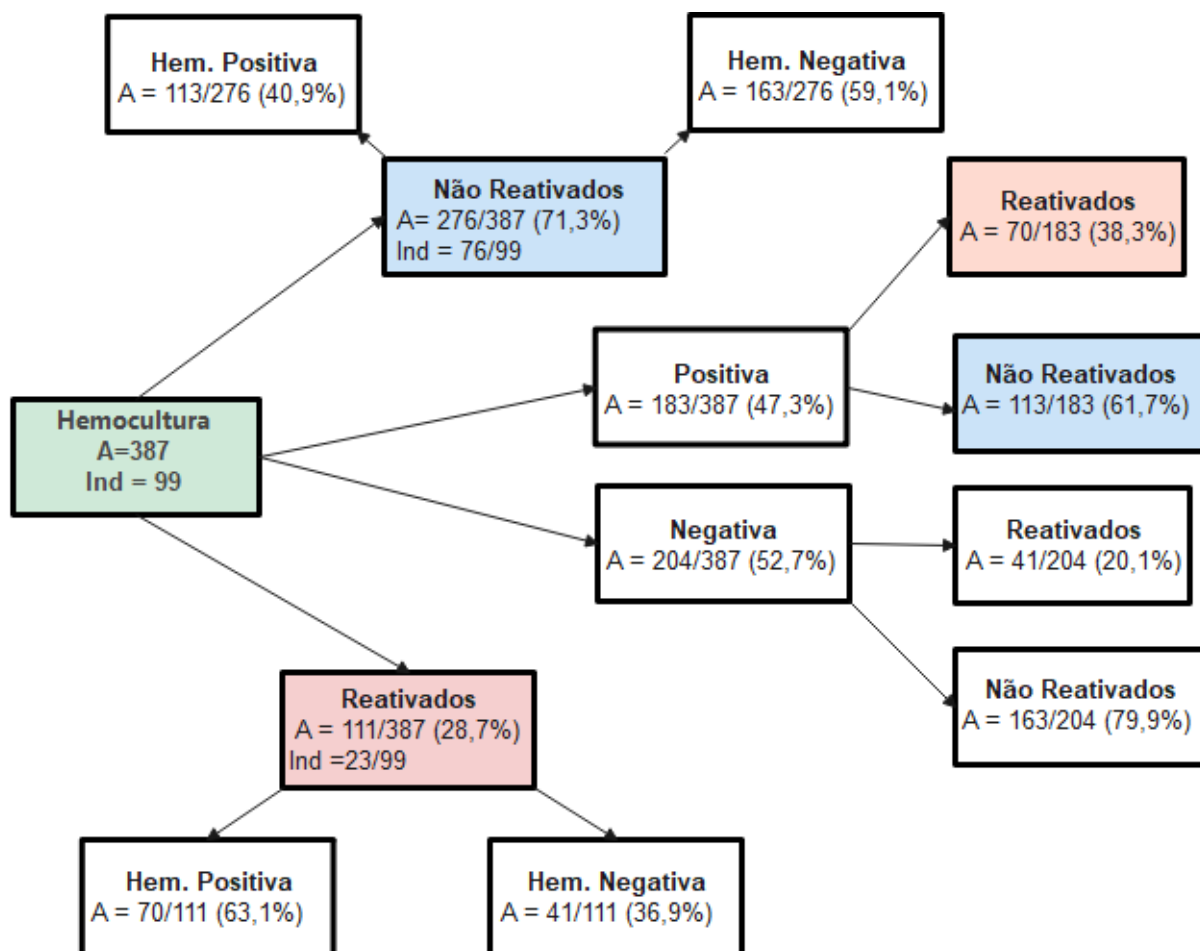
Do total de hemoculturas realizadas 28,7% (111/387) foram provenientes de 23 indivíduos reativados e as demais 71,3% (276/387) de 76 indivíduos não reativados (FLUXOGRAMA 4; TABELA 5).

As hemoculturas foram positivas em 47,3% (183/387) das amostras e foram significativamente associadas à maior carga viral, 136530 ± 351362 cópias/ml ($p < 0,0001$) e menor contagem de LT-CD4+, 327 ± 233 células/mm³ ($p < 0,0001$), em relação às hemoculturas negativas, nas quais ocorreu maior contagem de células T CD4+ (505 ± 327 células/mm³) e menor carga viral (27185 ± 120095 cópias/ml), (TABELA 6). Contudo não foi detectada diferença significativa em relação à distribuição da positividade da hemocultura em relação ao gênero ($p=0,100$), (TABELA 6).

Entre as amostras de hemocultura positivas 38,3% (70/183) eram do grupo de reativados e 61,7% (113/183) dos não reativados (FLUXOGRAMA 4; TABELA 6).

O grupo dos indivíduos reativados apresentou menor contagem de LT-CD4+ (370 ± 327 células/mm³) e maior carga viral (155034 ± 321958 cópias/ml) em relação ao grupo dos indivíduos não reativados que apresentaram contagem de LT-CD4+, 439 ± 273 células/mm³ ($p=0,0186$), e carga viral 37362 ± 138799 cópias/ml, ($p=0,0510$), (TABELA 5).

A positividade da hemocultura no grupo reativado foi de 63,1% (70/111) e no grupo não reativado 40,9% (113/276), (FLUXOGRAMA 4; TABELA 5), sendo significativamente mais elevada no grupo reativado ($p=0,0008$).



Fluxograma 4 – Hemoculturas realizadas em indivíduos coinfetados *Trypanosoma cruzi* / HIV, reativados e não reativados.

A, amostra; Ind, indivíduo.

Fonte: Elaborado pela Autora, 2021

Tabela 5 – Comportamento da hemocultura entre os indivíduos coinfectedados *Trypanosoma cruzi* / HIV reativados (n=23/99) e não reativados (n=76/99) e sua relação com carga viral e linfócitos T CD4+ (*p=0,0186; **p=0,0510)

	Reativados (A=111/387)	Não reativados (A=276/387)
LT-CD4+	370 ± 327*	439 ± 273*
CV	155034 ± 321958**	37362 ± 138799**
Idade	54 ± 9	50 ± 11
HEM +	63,1% (70/111)	40,9% (113/276)
HEM –	36,9% (41/111)	59,1% (163/276)

LT-CD4+, linfócito T CD4+; CV, carga viral; HEM +, hemocultura positiva; HEM -, hemocultura negativa; A, Amostras de hemocultura.

Fonte: Elaborado pela Autora, 2021

Tabela 6 - Distribuição de 387 amostras de 99 indivíduos coinfectedados *Trypanosoma cruzi* / HIV de acordo com a resultado de hemocultura em positiva ou negativa (*p < 0,0001)

	Hemocultura positiva (A=183/387)	Hemocultura negativa (A=204/387)
Idade	52 ± 9	51 ± 11
LT-CD4+	327 ± 233*	505 ± 327*
CV	136530 ± 351362*	27185 ± 120095*
Masculino	57,4% (105/183)	49% (100/204)
Feminino	42,6% (78/183)	51% (104/204)
Reativados (23/99)	38,3 % (70/183)	20,1% (41/204)
Não reativados (76/99)	61,7% (113/183)	79,9% (163/204)

LT-CD4+, linfócito T CD4+; CV, carga viral; A, Amostras de hemocultura.

Fonte: Elaborado pela Autora, 2021

6 DISCUSSÃO

O crescimento exponencial na incidência dos casos de AIDS a partir da década de 80 deu origem à coinfeção *T. cruzi* / HIV em áreas endêmicas e não endêmicas da doença de Chagas (GASCON; BERN; PINAZO, 2010). Apesar dos primeiros relatos desta coinfeção terem ocorrido entre 1989 e 1992, sua real prevalência ainda é desconhecida e difícil de ser determinada uma vez que a maioria dos casos é identificada nos serviços hospitalares de acompanhamento clínico onde é sub diagnosticada e relatada (ALMEIDA, 2015; GUIDETTO *et al.*, 2019; LATTES; LASALA, 2014) contudo, estima-se que esta ocorra entre 1,3% e 7,1% (PÉREZ-MOLINA, 2014).

Dados na literatura mostram que em um mesmo país as taxas dessa coinfeção podem variar de acordo com o estudo realizado, sendo detectada na Argentina entre 2,9% e 4,2% (BENCHETRIT *et al.*, 2017; DOLCINI *et al.*, 2008) e na Bolívia em 27,6% (REIMER-McATEE *et al.*, 2021).

No Brasil existem poucos estudos relacionados com a ocorrência dessa coinfeção e a estimativa de 1,3% do Ministério da Saúde (DIAS, *et al.*, 2016), baseada em estudos realizados em 2001 no Hospital de Clínicas da UNICAMP (JESUS-PEDRO, 2001; LIMA, 2001).

Os dados na literatura mostram que os primeiros relatos desta coinfeção ocorreram entre 1989 e 1992, e na casuística avaliada esses datam de 1995. Neste estudo a coinfeção *T. cruzi* / HIV foi detectada em 6,6% (99/1501) dos indivíduos portadores da doença de Chagas atendidos no Hospital de Clínicas da UFTM - Uberaba - Minas Gerais e cadastrados para avaliação parasitológica no Laboratório de Tripanossomatídeos. Essa taxa corrobora com a obtida no estado do Rio Grande do Sul onde sua prevalência foi de 5% (STAUFFERT *et al.*, 2017), sendo cinco vezes mais elevada que a estimativa apresentada pelo Ministério da Saúde do Brasil, a qual pode estar subestimada.

Na amostragem de indivíduos portadores da coinfeção *T. cruzi* / HIV avaliada não foram identificadas diferenças significativas em relação aos gêneros masculino e feminino 49,5% (49/99) e 50,5% (50/99) respectivamente. Esses dados diferem dos descritos na literatura, nos quais o gênero masculino predomina entre os indivíduos coinfectados (ALMEIDA *et al.*, 2010; REIMER-McATEE *et al.*, 2021; SOUZA-JÚNIOR *et al.*, 2007), decorrente do perfil epidemiológico da infecção pelo HIV (ALMEIDA,

2015) associado à maior prevalência entre homens na faixa etária de 20 a 34 anos (CARVALHO *et al.*, 2017). Contudo, podem ocorrer variações regionais, considerando que houve predomínio da coinfeção no gênero feminino em um centro de referência na cidade de Campinas entre indivíduos HIV+ sem uso de TARV (ALMEIDA *et al.*, 2010).

A idade média da amostragem ($51,6 \pm 10,5$ anos) foi concordante com a literatura decorrente da diminuição nas taxas de transmissão da doença de Chagas pelas vias vetorial e transfusional (DIAS, 2007; MARTINS-MELO *et al.*, 2012; RAMOS JÚNIOR *et al.*, 2010) assim como, envelhecimento da população de indivíduos chagásicos, que em sua maioria encontram-se entre a segunda e quarta década de vida (FERREIRA *et al.*, 2015).

A maioria da população com a coinfeção *T. cruzi* / HIV foi procedente dos estados de Minas Gerais e São Paulo, 64,6% e 24,2% respectivamente, dado concordante com a distribuição de casos de AIDS no Brasil, onde nas regiões Sudeste e Sul são notificados 51% e 19,9% dos casos no país, respectivamente (BRASIL, 2020).

A reativação da doença de Chagas é um problema de saúde pública e apresenta importância tanto em áreas endêmicas como em áreas não endêmicas para a doença de Chagas. Os dados na literatura relatam que a reativação da doença de Chagas ocorre em aproximadamente 20% dos indivíduos portadores da coinfeção *T. cruzi* / HIV (BERN, 2012; DIAS *et al.*, 2016; SARTORI *et al.*, 2007), concordando com os 23,2% (23/99) de casos identificados na amostragem analisada. Contudo, em decorrência de duas reativações em um mesmo indivíduo, a taxa de reativação da doença de Chagas correspondeu a 24,2% (24/99).

A ocorrência de reativação da doença de Chagas no decorrer de 24 anos de avaliação evidenciou em média 1 caso/ano, sendo a maioria 54,2% (13/24) dos casos, identificada no sangue entre 2003 e 2008. Em 2004 o Brasil reconhece que a reativação da doença de Chagas é uma condição definidora de AIDS, fato reafirmado em 2005 pela OMS/OPAS. Nessa época o diagnóstico de HIV era tardio, muitas vezes realizado a partir de sintomas e o tratamento antirretroviral (TARV) era estabelecido apenas com $CD4 < 350$ células/mm³ (SILVESTRE; ALMEIDA, 2019).

Houve redução dos casos de reativação entre 2009-2019, 33,3% (8/24), o último detectado em 2017. A redução dos casos de reativação da doença de Chagas nos últimos anos é decorrente da adesão dos pacientes vivendo com HIV/AIDS à

terapia antirretroviral (TARV) o qual triplicou desde 2010. Em 2020, 27,4 milhões dos 37,6 milhões de pessoas vivendo com o HIV estavam em tratamento contra apenas 7,8 milhões em 2010 (UNAIDS, 2021). A partir de 2013 o uso da TARV foi indicado para qualquer indivíduo HIV+ independente de doença e/ou nível de CD4, o que contribuiu para diminuir o diagnóstico de HIV em indivíduos com imunidade muito comprometida reduzindo a probabilidade de reativação na coinfeção. Outro fato que pode ter contribuído para a redução da reativação da doença de Chagas se refere à superposição do risco epidemiológico para ambas infecções que pode estar diminuindo no Brasil, ou seja, a faixa etária mais atingida com os casos de HIV se refere à população mais jovem (20-39 anos), na qual ocorrerem menos casos de doença de Chagas (SILVESTRE; ALMEIDA, 2019).

Os avanços na TARV com antirretrovirais modernos induziram um aumento progressivo nas taxas de resposta terapêutica com redução da CV-HIV (inferior a 50 cópias/ml) em 80% dos pacientes após um ano de tratamento, com supressão viral nos anos seguintes. Em casos de falha no tratamento inicial, o sucesso da TARV de resgate depende do reconhecimento precoce da falha virológica e da escolha da estratégia e dos medicamentos a serem utilizados no novo esquema (SILVESTRE; ALMEIDA, 2019).

A confirmação da reativação da doença de Chagas na imunodepressão / imunossupressão é realizada pela visualização de formas tripomastigotas de *T. cruzi* no sangue periférico, líquido cefalorraquidiano e também em material obtido de biópsia (LOPEZ- ALBIZU *et al.*, 2021) ou pela presença de formas amastigotas de *T. cruzi* em infiltrado inflamatório através de métodos parasitológicos diretos tais como exame a fresco ou microconcentração (DIAS *et al.*, 2016).

Trypanosoma cruzi foi identificado pela microconcentração em capilar em 26,7% (31/116) das amostras analisadas, das quais 64,5% (20/31) e 35,5% (11/31) correspondente ao sangue e ao líquido cefalorraquidiano evidenciando a maior positividade de *Trypanosoma cruzi* no sangue. Não observamos diferença significativa em relação ao local de detecção do parasito e o gênero dos indivíduos coinfectados com reativação.

Considerando a distribuição das 24 amostras de indivíduos coinfectados *T. cruzi* / HIV de acordo com o local de reativação, essa maior localização no sangue se confirma, sendo *T. cruzi* identificado no SG em 54,2% (13/24) das amostras; no SG/LCR em 29,1% (7/24) e no LCR em 16,7%(4/24), e curiosamente, os 5 casos que

ocorreram a partir de 2012 corresponderam, exclusivamente, a detecção de *T. cruzi* no sangue periférico dos indivíduos coinfectados *T. cruzi* / HIV.

Nosso resultado foi discordante da literatura onde a frequência de reativação da doença de Chagas em indivíduos com coinfecção por *Trypanosoma cruzi* / HIV tem sido relatada com maior frequência e sob forma grave, em 79% dos casos no SNC (ALMEIDA, 2015; CORDOVA *et al.*, 2008; DIAZGRANADOS *et al.*, 2009), e em menor frequência, 25%, no miocárdio (FICA *et al.*, 2017; LAGES-SILVA *et al.*, 2002; PAGANO *et al.*, 1999; VAIDIAN *et al.*, 2004).

Atualmente a doença de Chagas é considerada uma infecção oportunista (MENGHI; GATTA; ARCAVI, 2010; CICORA *et al.*, 2014) indicadora de AIDS no Brasil e Argentina desde 2004. O risco de sua reativação é dependente da intensidade da imunodepressão do indivíduo infectado, associada com a contagem de LT-CD4+ < 200 células/mm³ e elevada carga viral, os quais são considerados como fatores preditivos ou de risco da sua reativação, contudo não são essenciais para que a mesma possa ocorrer (ALMEIDA *et al.*, 2010; FREITAS *et al.*, 2011). Contudo, Fernandes *et al.* (2017) relata caso de indivíduo sem imunodepressão que apresentou meningoencefalite causada por reativação da doença de Chagas e apesar do uso adequado de BZN, contagem de células CD4 de 480 células/mm³ e carga viral indetectável de HIV, o indivíduo foi a óbito 50 dias após o início da doença.

Nos indivíduos coinfectados *T. cruzi* / HIV o gênero não influenciou na ocorrência de reativação nem no local onde a mesma ocorreu.

Entre os grupos com reativação da doença de Chagas e sem reativação não ocorreu diferença significativa em relação ao gênero. Os indivíduos reativados corresponderam a 47,8% (11/23) e 52,2% (12/23) respectivamente, masculino e feminino. O grupo não reativado foi constituído por 50% (38/76) dos indivíduos de cada gênero. Nossos dados discordam da literatura onde a maior ocorrência do HIV é no gênero masculino. Em 2019, a detecção de Aids entre homens foi de 25,2 casos a cada 100 mil habitantes, enquanto que entre as mulheres foi de 10,5 (BRASIL, 2020).

Contudo, a idade média no grupo de indivíduos com reativação ($54,0 \pm 9,9$ anos) foi significativamente maior ($p=0,0240$) do que no grupo sem reativação ($50,2 \pm 11,1$ anos), fato que pode se relacionar com a imunossenescência, tornando o indivíduo mais vulnerável a infecções (EWERS; RIZZO; KALEL FILHO, 2008).

Os mecanismos pelos quais as diferentes formas clínicas da doença de Chagas se estabelecem ainda não foi esclarecido. A variabilidade genética nas populações de *Trypanosoma cruzi* e fatores do hospedeiro influenciam a infecção, a patogênese da doença e a distribuição de *Trypanosoma cruzi* nos tecidos (ANDRADE et al., 1999)

A forma clínica indeterminada apresenta maior prevalência entre indivíduos chagásicos (DIAS et al., 2016) e também entre os coinfectados *T. cruzi* / HIV (ALMEIDA, 2015).

Neste estudo, a forma clínica cardíaca que é a manifestação clínica mais grave da doença de Chagas e se desenvolve em 20% a 30% dos indivíduos infectados (COURA; BORGES-PEREIRA, 2010) foi predominante entre os indivíduos coinfectados com o HIV, tanto no grupo de indivíduos reativados, 68,7% (11/16), como no grupo de não reativados, 46,0% (23/50).

Dados na literatura mostram que aproximadamente, 30% a 40% nos casos de reativação da doença de Chagas (DIAS et al., 2016) estão associados com indivíduos que apresentam a forma cardíaca da doença de Chagas, contudo, sua maior frequência (68,7%) detectada neste estudo, talvez seja decorrente da origem hospitalar da coorte analisada.

Apesar do prognóstico dos pacientes com a coinfeção *T. cruzi* / HIV ter melhorado após a introdução da TARV, com redução da morbidade e mortalidade entre os coinfectados (DIAZGRANADOS et al., 2009; GUIDETTO et al., 2019; MARTINS-MELO et al., 2012), a taxa de mortalidade ainda permanece elevada (GUIDETTO et al., 2019; LATTES; LASALLA, 2014).

Na casuística aqui avaliada a mortalidade entre os indivíduos coinfectados e reativados apresentou diferença significativa em relação aos não reativados, com maior ocorrência no gênero feminino, LT-CD4+ < 200 células/mm³ e acentuada carga viral, apesar de a maioria ter feito uso da TARV e BZ. Esses dados concordam com aqueles da literatura, os quais associam a reativação da doença de Chagas à alta mortalidade, a qual pode ocorrer antes ou durante o tratamento específico e TARV (COHEN et al., 1998; FERREIRA et al., 1997; SARTORI et al., 1998; SARTORI et al., 2007). Contudo, não encontramos evidências na literatura que justificassem maior mortalidade no gênero feminino.

A mortalidade induzida pela reativação da doença de Chagas na maioria dos casos, 71,4% (5/7), foi decorrente da invasão do SNC, nos quais 80% (4/5) também apresentaram *Trypanosoma cruzi* no sangue. Esses dados corroboram com outros e

demonstram que a reativação da doença de Chagas no SNC apresenta elevada letalidade (79-100%), particularmente na presença de meningoencefalite, em indivíduos não tratados ou tratados tardiamente (BERN, 2012; CORDOVA *et al.*, 2008; DIAZGRANADOS *et al.*, 2009). Contudo, é importante ressaltar que a terapia antirretroviral reduz a morbidade e mortalidade entre os coinfectados (GUIDETTO *et al.*, 2019; MARTINS-MELO *et al.*, 2012; PALELLA JÚNIOR *et al.*, 1998).

A quantificação de linfócitos T CD4⁺ foi significativamente ($p=0,0186$) menor no grupo reativado (360 ± 304 células/mm³) e menor no gênero masculino (252 ± 201 células/mm³) deste grupo ($p=0,0109$)

A carga viral não apresentou diferença significativa entre os grupos com reativação (160629 ± 326761 cópias/ml) e sem reativação (56462 ± 161348 cópias/ml), com valor de p no limiar da significância, ($p=0,0510$), o qual foi decorrente do elevado desvio padrão no grupo não reativado.

A distribuição da carga viral no grupo de indivíduos reativados não apresentou diferença entre os gêneros ($p=0,3488$). Contudo, no grupo de indivíduos sem reativação a carga viral foi significativamente menor ($p=0,0462$), no gênero masculino (39315 ± 159313 cópias/ml).

Nossos dados corroboram com estudos clínicos que mostraram uma relação entre a reativação da doença de Chagas e diminuição na contagem do LT-CD4⁺ no sangue periférico. Contudo, não houve associação com o aumento da carga viral como demonstrado na literatura (SARTORI *et al.*, 2002; FREITAS *et al.*; 2011; ALMEIDA, 2015). Na literatura, não encontramos relatos que expliquem porque no gênero masculino, do grupo reativado, ocorreu menor contagem LT CD4⁺ e no grupo sem reativação, menor carga viral.

Observamos que o padrão de reativação da doença de Chagas na coinfeção *T. cruzi* / HIV é complexo e na amostragem analisada foi possível identificar três perfis distintos: A maioria (55,6%) dos indivíduos coinfectados com reativação da doença de Chagas (grupo B) apresentou o padrão clássico de reativação descrito na literatura, ou seja, com imunodepressão acentuada, LT-CD4⁺ ≤ 215 células/mm³ (67 ± 69 células/mm³), carga viral elevada (671442 ± 358656 cópias/ml) e elevada mortalidade (40%) apesar do uso da TARV (50%) e do tratamento com Bz(75%), corroborando com dados da literatura (FREITAS *et al.*, 2011; ALMEIDA, 2015).

No grupo A que em 27,8% dos indivíduos a reativação da doença de Chagas não foi associada à imunodepressão, LT-CD4⁺ > 204 células/mm³ (390 ± 170

células/mm³), e os indivíduos apresentaram carga viral < 100.000 cópias/ml (24106 ± 33694 cópias/ml) e menor taxa de mortalidade (20%), fato que pode ser decorrente do uso da TARV (75%). Para avaliar a eficácia da TARV e detectar precocemente a falha virológica o foco do monitoramento laboratorial deve ser a carga viral.

Na literatura existem relatos de reativação com nível de linfócitos T CD4+ de até 382 células/ mm³ (ALMEIDA, 2015; SICA et al., 2008; NISHIOKA et al., 1993). Isso pode se relacionar a populações dormentes de *Trypanosoma cruzi* (SICA et al., 2008), com cepas *T. cruzi* mais sensíveis à reativação ou populações específicas de *T. cruzi* da DTU TcI (BURGOS et al., 2008) ou TcII (LAGES-SILVA et al., 2002).

Um terceiro perfil, Grupo C, foi representado por indivíduos com imunodepressão, LT-CD4+ < 200 células/ mm³ (83 ± 84 células/mm³), carga viral baixa/moderada (19183 ± 24434 cópias/ml) e ocorrendo óbito em 33,3%, apesar da TARV (33,3%) e BZ (66,6%). É importante considerar que pode ocorrer flutuações laboratoriais e fisiológicas de LT-CD4+. Estas não apresentam relevância clínica e podem induzir a erros de conduta, tais como a troca precoce de esquemas de TARV ou manutenção de esquemas em falha virológica decorrentes de baixa adesão ao tratamento ou cepas de HIV com mutações de resistência aos antirretrovirais. A carga viral é considerada o padrão-ouro para monitorar a eficácia da TARV (PINTO-NETO et al., 2021).

Nas amostras analisadas todos os indivíduos com reativação no SNC apresentaram contagem de células T CD4+ menor que 204 células/mm³. Nossos dados estão próximos a literatura, que relata, na maioria dos casos de reativação, contagem de LT-CD4+ abaixo de 200 células/mm³ (DIAS et al., 2016; DIAZGRANADOS et al., 2009).

Nas hemoculturas positivas observamos maior carga viral (136530 ± 351362 cópias/ ml) e menor contagem de LT-CD4+ (327 ± 233 células/ mm³) em relação às hemoculturas negativas.

Os indivíduos reativados apresentaram menor contagem de LT-CD4+ (370 ± 327 células/ mm³), maior carga viral (155034 ± 321958 cópias/ ml) e maior positividade nas hemoculturas, 63,1% (70/111), em relação aos indivíduos não reativados.

Estudos laboratoriais de acompanhamento parasitológico (hemocultura e/ou xenodiagnóstico) tem demonstrado parasitemia mais elevada entre os pacientes coinfectados quando estes são comparados a pacientes chagásicos na fase crônica da doença de Chagas sem HIV (ALMEIDA, 2015; PEREZ-RAMIREZ et al., 1999;

SARTORI *et al.*,2002), sendo essa uma característica importante na reativação da doença de Chagas (PINAZO *et al.*, 2013), que pode preceder as manifestações clínicas ou ser detectado posteriormente (LAGES-SILVA, 2002).

A monitorização da parasitemia por *Trypanosoma cruzi* em pacientes coinfectados é importante porque permitiria detectar precocemente sua elevação, possibilitando a tomada de decisões com o objetivo de evitar maiores complicações decorrentes da reativação da doença de Chagas e a instituição do tratamento adequado.

7 CONCLUSÕES

- A prevalência de coinfeção *T. cruzi* / HIV na amostragem analisada entre 1995 e 2019 foi de 6,6% (99/1501), sem diferença ($p > 0,05$) entre os gêneros e média de idade (faixa de 50 anos), sendo a maioria dos casos procedente do Estado de Minas Gerais (64,6%) e São Paulo (24,2%).
- A taxa de reativação da doença de Chagas foi de 24,2% (24/99) ocorrendo duas reativações em um mesmo indivíduo, sem diferença ($p > 0,05$) em relação ao gênero e média de idade.
- A reativação da doença de Chagas foi mais frequente no sangue periférico (54,2%) seguido pela invasão no SNC (16,7%) e, SG e SNC (29,1%).
- A mortalidade foi mais elevada entre os casos de reativação com invasão do SNC e associada ao gênero feminino (71,4%).
- A distribuição das formas clínicas da doença de Chagas entre os indivíduos dos grupos reativado e não reativado foi semelhante ($p > 0,05$), contudo, a forma cardíaca foi predominante no grupo dos reativados (68,7%).
- A quantificação de LT-CD4+ entre os indivíduos com a coinfeção *T. cruzi* / HIV não apresentou diferença ($p > 0,05$) em relação à média de idade e gênero, contudo a carga viral foi menor no gênero masculino ($p < 0,05$).
- A quantificação de LT-CD4+ foi menor ($p < 0,05$) entre os indivíduos reativados, não sendo observada diferença na carga viral entre os grupos de indivíduos reativados e não reativados, ($p > 0,05$).
- Indivíduos do gênero masculino do grupo reativado e não reativado apresentaram, respectivamente, menor quantificação de LT-CD4+ e da carga viral ($p < 0,05$).
- Os indivíduos coinfectados com hemoculturas positivas apresentaram maior carga viral e menor contagem de LT-CD4+ em relação àqueles com as hemoculturas negativas ($p < 0,05$) e não ocorreu diferença significativa em relação à distribuição da positividade na hemocultura em relação ao gênero.
- Os indivíduos do grupo reativados apresentaram maior positividade nas hemoculturas, menor contagem de LT-CD4+ e maior carga viral em relação aos não reativados, ($p < 0,05$).

- Na coinfeção *T. cruzi* / HIV foram identificados três perfis de reativação da doença de Chagas de acordo com os valores de LT-CD4+ e carga viral: Grupo A - sem imunodepressão (LT-CD4+ > 204 células/mm³) e carga viral baixa/moderada; Grupo B - com imunodepressão (LT-CD4+ ≤ 215 células/mm³) e carga viral elevada; Grupo C - com imunodepressão (LT-CD4+ < 200 células/mm³) e carga viral baixa/moderada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIAR, C.; BATISTA, A. M.; PAVAN, T. B. S.; ALMEIDA, E. A.; QUARIENTO, M. E.; WANDERLEY, J. S.; COSTA, S. C. B. Serological profiles and evaluation of parasitaemia by PCR and blood culture in individuals chronically infected by *Trypanosoma cruzi* treated with Benznidazol. **Tropical Medicine and International Health**, v. 17, n. 3, p. 368-373, 2012.

ALMEIDA, A. B.; ARAÚJO, P. F., BERNAL, F. E. M.; ROSA, A. de C.; VALENTE, S. A.; TEIXEIRA, A. R. L. C. Sexual transmission of American trypanosomes from males and females to naive mates. **Journal of Visualized Experiments**, n. 143, p. 1–12, 2019.

ALMEIDA, E. A.; RAMOS JUNIOR, A. N.; CORREIA, D.; SHIKANAI-YASUDA, M. A. Co-infection *Trypanosoma cruzi*/HIV: systematic review (1980 - 2010). In: **Epidemiologia e Clínica da Coinfecção *Trypanosoma cruzi* e vírus da imunodeficiência adquirida**. Organizador: Eros Antônio de Almeida. São Paulo: Editora UNICAMP, 2015. p.73-98.

ALMEIDA, E. A.; LIMA, J. N.; LAGES-SILVA, E.; GUARIENTO, M. E.; AOKI, F. H.; TORRES-MORALES, A. E.; PEDRO, R. J. Chagas' disease and HIV co-infection in patients without effective antiretroviral therapy: prevalence, clinical presentation and natural history. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 104, n. 7, p.447-452, 2010.

ALMEIDA, E. A.; RAMOS JUNIOR, A. N.; CORREIA, D.; SHIKANAI-YASUDA, M. A. Rede Brasileira de Atenção e Estudos na Co-infecção *Trypanosoma cruzi* / HIV e em outras condições de imunossupressão / Brazilian Network of Attention and Studies on *Trypanosoma cruzi* / HIV Co-infection and others immunossupression conditions. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 5, p. 605–608, 2009.

ALVES, D. F.; MUNIZ, A. S. C.; ABREL, C. D. da R.; FREITAS, N. R. de; TEIXEIRA, A. B.; FERREIRA, E. S. Métodos de diagnóstico para doença de Chagas: uma atualização. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 50, n. 4, p. 330-333, 2018.

ANDRADE, L. O.; MACHADO, C. R. S.; CHIARI, E.; PENA, S. D. J.; MACEDO, A. M. Differential tissue distribution of diverse clones of *Trypanosoma cruzi* in infected mice. **Elsevier**, v. 100, ed. 2, p. 163-172, 1999.

BEDIN, C.; WILHELMS, T.; VILLELA, M. M.; SILVA, G. C. C. da; RIFFEL, A. P. K.; SACKIS, P.; MELLO, F. de. Residual foci of *Triatoma infestans* infestation: Surveillance and control in Rio Grande do Sul, Brazil, 2001-2018. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.54, p. 1-6, 2021.

BELISÁRIO, C. J.; PESSOA, G. C. D.; SILVA, E. M.; ROSA, A. C. L.; FERREIRA, R. E.; BEDIN, C.; WILHELMS, T.; DE MELLO, F.; COUTINHO, H. S.; FONSECA, E. L. O.; SANTOS, R. F. DOS.; RODRIGUES, V. L. C. C.; DIAS, J. C. P.; DIOTAIUTI, L.

Genetic characterization of residual *Triatoma infestans* populations from Brazil by microsatellite. **Genetica**, v. 145, n. 1, p. 105-114, 2017.

BENCHETRIT, A.; ANDREANI, G.; AVILA, M. M.; ROSSI, D.; DE RISSIO, a. M.; WEISSENBACHER, M.; PERALTA, L. M.; DOLCINI, G. High HIV-*Trypanosoma cruzi* coinfection levels in vulnerable populations in Buenos Aires, Argentina. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 33, n. 4, p. 330–331, 2017.

BERN, C.; VERASTEGUI M.; GILMAN, R. H.; LAFUENTE C.; GALDOS-CARDENAS, G.; CALDERON, M.; PACORI, J.; DEL CARMEN ABASTOFLORES M.; APARICIO H.; BRADY M. F.; FERRUFINO L.; ANGULO, N.; MARCUS, S.; STERLING C.; MAGUIRE J. H. Congenital *Trypanosoma cruzi* Transmission in Santa Cruz, Bolivia . **Clinical Infectious Diseases**, v. 49, n. 11, p. 1667–1674, 2009.

BERN, C.; MARTIN, D. L.; GILMAN, R. H. Acute and Congenital Chagas Disease. **Elsevier**, v. 75, p. 19-47, 2011.

BERN, C. Chagas disease in the immunosuppressed host. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 25, n. 4, p. 450–457, 2012.

BRAITSTEIN P.; BRINKHOF M. W. G.; DABIS F.; SCHECHTER M.; BOULLE A.; MIOTTI P.; WOOD R.; LAURENT C.; SPRINZ E.; SEYLER C.; BANGSBERG, D. R.; BALESTRE, E.; STERNE, J. A. C.; MAY, M.; EGGER M. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy : comparison between low-income and high-income countries. **Lancet**, v. 367, p. 817-824, 2006.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Prevenção combinada do HIV**, p. 53-55, 2017.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**, v. 1, p. 257-261, 2018.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de vigilância em saúde**, v. único, p. 465, 2019.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis - DCCI. **Boletim Epidemiológico HIV / Aids - 2020**, n. especial, p. 14-20, 2020.

BRENER, Z.; GAZZINELLI, R. T. Immunological Control of *Trypanosoma cruzi* Infection and Pathogenesis of Chagas' Disease. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 114, n. 2, p. 103-110, 1997.

BURGOS, J. M.; BEGHER, S.; SILVA, H. M. V.; BISIO, M.; DUFFY, T.; LEVIN, M. J.; MACEDO, A. M.; SCHIJMAN, A. G. Case report: Molecular identification of *Trypanosoma cruzi* I tropism for central nervous system in chagas reactivation due to

AIDS. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 78, n. 2, p. 294–297, 2008.

BURGOS, L. G.; ORTIZ, B. D.; CANESE, A.; OJEDA, A.; MELO, M. Reactivation of Chagas disease by immunosuppressive therapy in a patient with systemic lupus erythematosus: Report of an exceptional case. **American Journal of Dermatopathology**, v. 34, n. 6, p. 84–89, 2012.

BUSTAMANTE, J. M.; RIVAROLA, H. W.; FERNÁNDEZ, A. R.; ENDERS, J. E.; FRETES, R.; PALMA, J. A.; PAGLINI-OLIVA, P. A. *Trypanosoma cruzi* reinfections in mice determine the severity of cardiac damage. **International Journal for Parasitology**, v. 32, n. 7, p. 889-896, 2002.

CARVALHO, A. C.; AMARAL, D. S.; CHAVES, E. C.; PAMPLONA, M. C. C. A. Perfil epidemiológico de casos de HIV-1 atendidos em um serviço de atenção secundária em Belém-PA no período de janeiro a abril de 2012. **Research Medical Journ**, v. 1, n. 2, p. 1–7, 2017.

CASTRO, A. M.; LUQUETTI, A. O.; RASSI, A.; RASSI, G. G.; CHIARI, E.; GALVÃO, L. M. C. Blood culture and polymerase chain reaction for the diagnosis of the chronic phase of human infection with *Trypanosoma cruzi*. **Parasitology Research**, v. 88, p. 894-900, 2002.

CHALELA, C. M.; MELO, C. L. S. Reactivation of Chagas disease after autologous hematopoietic stem cell transplantation. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54, p. 1–4, 2020.

CHIARI, E.; DIAS, J. C. P.; LANA, M.; CHIARI, C. A. Hemocultures for the parasitological diagnosis of human chronic Chagas' disease. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 22, n. 1, p. 19–23, 1989.

CICORA, F.; ESCURRA, V.; BIBOLINI, J.; PETRONI, J.; GONZÁLEZ, I.; ROBERTI, J. Cerebral trypanosomiasis in a renal transplant recipient. **Transplant Infectious Disease**, n. 16, v. 5, p. 813-817, 2014.

COHEN, J. E.; TSAI, E. C.; GINSBERG, H. J.; GODES, J. Pseudotumoral Chagasic Meningoencephalitis as the First Manifestation of Acquired Immunodeficiency Syndrome. **Surgical Neurology**, v. 49, n. 3, p. 324-327, 1998.

CORDOVA, E.; BOSCHI, A.; AMBROSIONI, J.; CUDOS, C.; CORTI, M. Reactivation of Chagas disease with central nervous system involvement in HIV-infected patients in Argentina, 1992-2007. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 12, n. 6, p. 587–592, 2008.

COURA, J. R. Chagas disease: what is known and what is needed - a background article. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 102, SUPPL. 1, p. 113–122, 2007.

COURA, J. R.; DIAS, J. C. P. Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease - 100 years after its discovery. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, SUPPL. 1, p. 31–40, 2009.

COURA, J. R.; BORGES-PEREIRA, J. Chagas disease: 100 years after its discovery. A systemic review. **Acta Tropica**, v. 115, p. 5–13, 2010.

COURA, J. R.; BORGES-PEREIRA, J. Chronic phase of Chagas disease: Why should it be treated? A comprehensive review. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 106, n. 6, p. 641–645, 2011.

COURA, J. R. Chagas disease: Control, elimination and eradication. Is it possible? **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 108, n. 8, p. 962–967, 2013.

COURA, J. R. The main sceneries of chagas disease transmission. The vectors, blood and oral transmissions - A comprehensive review. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 110, n. 3, p. 277–282, 2015.

CZECH, M. M.; NAYAK, A. K.; SUBRAMANIAN, K.; SUAREZ, J. F.; FERGUSON, J.; JACOBSON, K. B.; MONTGOMERY, S. P.; CHANG, M.; BAE, G. H.; RAGHAVAN, S. S.; WANG, H.; MIRANTI, E.; BUDVYTIENE, I.; SHOOR, S. M.; BANAEI, N.; RIEGER, K.; DERESINSKI, S.; HOLUBAR, M.; BLACKBURN, B. G. Reactivation of Chagas Disease in a Patient With an Autoimmune Rheumatic Disease: Case Report and Review of the Literature. **Infectious Diseases Society of America**, v. 8, n. 2, p. 1–6, 2021.

DIAS, J. C. P. Globalization, inequity and Chagas disease. **Cadernos de Saude Publica**, v. 23, SUPPL. 1, p. 13–22, 2007.

DIAS, J. C. P.; AMATO NETO, V. Prevenção referente às modalidades alternativas de transmissão do *Trypanosoma cruzi* no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, SUPPL. 2, p. 68–72, 2011.

DIAS, J. C. P.; AMATO NETO, V.; LUNA, E. J. de A. Mecanismos alternativos de Transmissão do *Trypanosoma cruzi* no Brasil e sugestões para sua prevenção. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 3, p. 375–379, 2011.

DIAS, J. C. P.; RAMOS JÚNIOR, A. N.; GONTIJO, E. D.; LUQUETTI, A.; SHIKANAI-YASUDA, M. A.; COURA, J. R.; TORRES, R. M.; MELO, J. R. C.; ALMEIDA, E. A.; OLIVEIRA JR., W.; SILVEIRA, A. C.; REZENDE, J. M.; PINTO, F. S.; FERREIRA, A. W.; RASSI, A.; FRAGATA FILHO, A. A.; SOUSA, A. S.; CORREIA, D.; JANSEN, A. M.; ANDRADE, G. M. Q.; BRITTO, C. F. D. C.; PINTO, A. Y. N.; RASSI JÚNIOR, A.; CAMPOS, D. E.; ABAD-FRANCH, F.; SANTOS, S. E.; CHIARI, E.; HASSLOCHER-MORENO, A. M.; MOREIRA, E. F.; MARQUES, D. S. O.; LAGES-SILVA, E.; MARIN-NETO, J. A.; GALVÃO, L. M. C.; XAVIER, S. S.; VALENTE, S. A. S.; CARVALHO, N. B.; CARDOSO, A. V.; SILVA, R. A.; COSTA, V. M.; VIVALDINI, S. M.; OLIVEIRA, S. M.; VALENTE, V. C.; LIMA, M. M.; ALVES, R. V. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. **Epidemiologia e serviços de saúde**, v. 25, p. 7–86, 2016.

DIAZGRANADOS, C. A.; SAAVEDRA-TRUJILLO, C. H.; MANTILLA, M.; VALDERRAMA, S.; ALQUICHIRE, C.; FRANCO-PAREDES, C. Chagasic encephalitis

in HIV patients : common presentation of an evolving epidemiological and clinical association. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 9, n. 5, p. 324–330, 2009.

DOLCINI, G.; AMBROSIONI, J.; ANDREANI, G.; PANDO, M. A.; MARTINEZ PERALTA, L.; BENETUCCI, J. Prevalencia de la coinfección virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) -*Trypanosoma cruzi* e impacto del abuso de drogas inyectables en un centro de salud de la ciudad de Buenos Aires. **Revista Argentina de Microbiología**, v. 40, n. 3, p.164–166, 2008.

EWERS, I.; RIZZO, L. V.; KALEL FILHO, J. Imunologia e envelhecimento Imunologia e envelhecimento. **Einstein**, São Paulo, v. 6, SUPL. 1, p. 13–20, 2008.

FERNANDES, H. J.; BARBOSA, L. O. F.; MACHADO, T. S.; CAMPOS, J. P. R.; MOURA, A. S. Meningoencephalitis Caused by Reactivation of Chagas Disease in Patient without Known Immunosuppression. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 96, n. 2, p. 292–294, 2017.

FERNÁNDEZ, M. L.; MARSON, M. E.; MASTRANTONIO, G. E.; CORTI, M. A.; FLEITAS, U.; LLOVERAS, S. C.; LISTA, N.; PRIARONE, M. m.; DOMÍNGUEZ, C.; GARCIA-BOURNISSEN F. Benznidazole in Cerebrospinal Fluid: a Case Series of Chagas Disease Meningoencephalitis in HIV- Positive Patients. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 65, n. 3, p. 1922-2000, 2021.

FERRER, E.; LARES, M.; VIETTRI, M.; MEDINA, M. Comparación entre técnicas inmunológicas y moleculares para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. **Enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 31, n. 5, p. 277-282, 2012.

FERREIRA, I. L. M.; SILVA, T. P. T. Eliminação da transmissão da doença de Chagas pelo *Triatoma infestans* no Brasil: um fato histórico. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 39, n.5, 2006.

FERREIRA, L. F.; CARNEIRO, M. L. C.; NEIVA, L. G. A.; SAMPAIO, B. M.; GONTIJO, F. M.; BUENO, H.; FARIA, T. A. Perfil epidemiológico dos idosos chagásicos da Unidade de Saúde da Família do bairro Nossa Senhora de Fátima, USF - Nossa Senhora de Fátima, da cidade de Paracatu – MG. **Revista de Medicina**, v. 94, n. 2, p. 120–125, 2015.

FERREIRA, M. S.; NISHIOKA, S. A.; SILVESTRE, M. T.; BORGES, A. S.; NUNES-ARAÚJO, F. R.; ROCHA, A. Reactivation of Chagas' disease in patients with AIDS: Report of three new cases and review of the literature. **Clinical Infectious Diseases**, v. 25, n. 6, p. 1397–1400, 1997.

FERREIRA, M. S.; BORGES, A. S. Some aspects of protozoan infections in immunocompromised patients - A review. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 4, p. 443–457, 2002.

FICA, A.; SALINAS, M.; JERCIC, M. I.; DABANCH, SOTO, A.; QUINTANILLA, S.; FLORES, C. Enfermedad de Chagas del sistema nervioso central en un paciente con

SIDA demostrada por métodos cuantitativos moleculares. **Revista Chilena de Infectología**, v. 37, n. 1, p. 69–76, 2017.

FINZI, D.; BLANKSON, J.; SILICIANO J. D.; MARGOLICK, J. B.; CHADWICH, K.; PIERSON, T.; SMITH, K.; LISZIEWICZ J.; LORI, F.; FLEXNER, C.; QUINN, T. C.; CHAISSON, R. E.; ROSENBERG, E.; WALKER, B.; GANGE S.; GALLANT, J.; SILICIANO, R. F. Latent infection of CD4 + T cells provides a mechanism for **lifelong** persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. **Nature Medicine**, v. 5, n. 5, p. 512-517, 1999.

FREITAS, V. L. T.; DA SILVA, S. C. V.; SARTORI, A. M.; BEZERRA, R. C.; WESTPHALEN, E. V. N.; MOLINA, T. D.; TEIXEIRA, A. R. L.; IBRAHIM, K. Y.; SHIKANAI-YASUDA, M. A. Real-time PCR in HIV/*Trypanosoma cruzi* coinfection with and without Chagas disease reactivation: Association with HIV viral load and CD4+ level. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 5, n. 8, p. 1277, 2011.

FLORES, M. A; TREJO, A.; PAREDES, A. R.; RAMOS, A. L. El método de concentración de Strout en el diagnóstico de la fase aguda de la enfermedad de Chagas. **Boletín Chileno Parasitología**, v. 21, n. 2, 1996.

GASCON, J.; BERN, C.; PINAZO, M. J. Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. **Acta Tropica**, v. 115, p. 22–27, 2010.

GILBER, S. R.; ALBAN, S. M.; GOBOR, L.; BESCROVAINE, J. O.; MYIAZAKI, M. L.; THOMAZ-SOCCOL, V. Comparison of conventional serology and PCR methods for the routine diagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 46, n. 3, p. 310-315, 2013.

GLUCKSTEIN, D.; CIFERRI, F.; RUSKIN, J. Chagas' disease: Another cause of cerebral mass in the acquired immunodeficiency syndrome. **The American Journal of Medicine**, v. 92, n. 4, p. 429–432, 1992.

GOES, L. R.; SAJANI, A.; SIVRO, A.; OLOWOJESIKU, R.; RAY, J. C.; PERRONE, I.; YOLITZ, J.; GIRARD, A.; LEYRE, L.; WIBMER, C. K.; MORRIS, L.; GORINI, G.; FRANCHINI, G.; MASON, R. D.; ROEDERES, M.; MEHANDRU, S.; SOARES, M. A.; CICALA, C.; FAUCI, A. S.; ARTHOS, J. The V2 loop of HIV gp120 delivers costimulatory signals to CD4 + T cells through Integrin $\alpha 4 \beta 7$ and promotes cellular activation and infection. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 117, n.51, p.32566-32573, 2020.

GORLA, D. E.; NOIREAU, F. Geographic distribution of Triatominae vectors in America. **Elsevier**, p. 197-220, 2017.

GUIANG, K. M. U.; CANTEY, P.; MONTGOMERY, S. P.; AILAWADHI, S.; QVARNSTROM, Y.; PRICE, T.; BLODGET, E. Reactivation of Chagas disease in a bone marrow transplant patient: case report and review of screening and management. **Transplant Infectious Disease**, v. 15, n.6, p. 264–267, 2013.

GUIDETTO, B.; TATTA, M.; LATINI, V.; GONZALES, M.; RIARTE, A.; TAVELLA, S.; WARLEY, E.; ALTCLAS, J. HIV and Chagas Disease Coinfection, a Tractable Disease? **Open Forum Infectious diseases**, v. 6, n. 7, p. 307, 2019.

HAN, J.; LUN, W. H.; MENG, Z. H.; HUANG, K.; MAO, Y.; ZHU, W.; LIAN, S. Mucocutaneous manifestations of HIV-infected patients in the era of HAART in Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 27, n. 3, p. 376-382, 2013.

HARMS, G.; FELDMER, H. The Impact of HIV Infection on Tropical Diseases. **Infectious disease clinics of North America**, v. 19, n. 1, p. 121–135, 2005.

HOWARD, E. J.; XIONG, X.; CARLIER, Y.; SOSA-ESTANI, S.; BUEKENS, P. Frequency of the congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 121, n. 1, p. 22–33, 2014.

JESUS-PEDRO, R. Doença de Chagas e síndrome da imunodeficiência adquirida: quantos estariam co-infectados no Brasil? **Jornal Brasileiro de AIDS**, v. 2, p. 5-6, 2001.

KALLÁS, E. G.; DONINI, C. C. Perspectivas de cura da infecção pelo HIV. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 2, n. 5, p. 162-169, 2016

KIM, M. J.; KIM, S. W.; CHANG, H. H.; KIM, Y.; JIN, S.; JUNG, H.; PARK, J. H.; KIM, S.; LEE, J. M. Comparison of Antiretroviral Regimens : Adverse Effects and Tolerability Failure that Cause Regimen Switching. **Infection & Chemotherapy**, v. 47, n. 4, p. 231–238, 2015.

LAGES-SILVA, E.; RAMIREZ, L. E.; SILVA-VERGARA, M. L.; CHIARI, E. Chagasic Meningoencephalitis in a Patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome: Diagnosis, Follow-Up, and Genetic Characterization of *Trypanosoma cruzi*. **Clinical Infectious Diseases**, v. 34, n. 1, p. 118-123, 2002.

LAMOUNIER, J. A.; MOULIN, Z. S.; XAVIER, C. C. Recomendações quanto à amamentação na vigência de infecção materna TT - Recommendations for breastfeeding during maternal infections. **Jornal de Pediatria**, v. 80, n. 5, p. s181–s188, 2004.

LATTES, R.; LASALA, M. B. Chagas disease in the immunosuppressed patient. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 20, n. 4, p.300–309, 2014.

LIMA, A. A. A.; PEDRO, A. N. R. Growing up with HIV/AIDS: a study on adolescents with HIV/AIDS and their family caregivers / Creciendo con VIH/SIDA: un estudio con adolescentes portadoras de VIH/SIDA y sus cuidadoras familiares / Crescendo com HIV/AIDS: estudo com adolescentes portadoras de HIV/AIDS e suas cuidadoras-familiares. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 16, n. 3, p. 348-354, 2008.

LIMA, J. N. Co-infecção da doença de chagas e da síndrome da imunodeficiência adquirida: frequência de casos em acompanhamento, perfil clínico, laboratorial e

evolução dos pacientes atendidos no Hospital de Clínicas da Unicamp. 2001. 187p. Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP. Disponível em <<http://www.repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/309189>>. Acesso em: 2 ago. 2021.

LOPEZ-ALBIZU, C.; BRAVO, M. P.; PICO, M.; FERNANDEZ, M. L. Case report of Chagas disease reactivation: new diagnosis tool by direct microscopic observation of biopsy specimen and its preservation fluid. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54, 2021.

MADALOSSO, G.; PELLINI, A. C. G.; VASCONCELOS, M. J.; RIBEIRO, A. F.; WEISSMANN, L.; OLIVEIRA FILHO, G. S.; OLIVEIRA, A. C. P.; VIDAL, J. E. Chagasic meningoencephalitis: case report of a recently included aids-defining illness in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 46, n. 4, p. 199-202, 2004.

MARCILI, A.; LIMA, L.; CAVAZZANA, M.; JUNQUEIRA, A. C. V.; VELUDO, H. H.; MAIA DA SILVA, F.; CAMPANER, M.; PAIVA, F.; NUNES, V. L. B.; TEIXEIRA, M. M. G. A new genotype of *Trypanosoma cruzi* associated with bats evidenced by phylogenetic analyses using SSU rDNA, cytochrome b and Histone H2B genes and genotyping based on ITS1 rDNA. **Parasitology**, v. 136, n. 6, p. 641–655, 2009.

MARTINS-MELO, F. R.; RAMOS JÚNIOR, A. N.; ALENCAR, C. H.; HEUKELBACH, J. Mortality related to Chagas disease and HIV/AIDS coinfection in Brazil. **Journal of Tropical Medicine**, v. 2012, p. 1–5, 2012.

MATTOSINHO-FRANÇA, L. C.; SANVITO, W. L. Tumor maligno do sistema nervoso central associado a polipose do cólon com degeneração maligna. **Arquivo de Neuro-Psiquiatria**, v. 27, n. 1, p. 67-72, 1969.

MELO, A. S.; LORENA, V. M. B.; MORAES, A. B.; PINTO, M. B. A.; LEÃO, S. C.; SOARES, A. K. A.; GADELHA, M. de F. S.; GOMES, Y. M. Prevalência de infecção chagásica em doadores de sangue no estado de Pernambuco, Brasil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, n. 2, p. 69–73, 2009.

MENGHI, C. I.; GATTA C. L.; ARCAVI, M. *Trypanosoma cruzi* in the cerebrospinal fluid of an AIDS patient. **Revista Argentina de Microbiología**, v. 42, n. 2, p. 142, 2010.

MORAES, J. C. et al. Registro epidemiológico da doença de Chagas aguda no município de Belém - Pará no período de 2007 a 2017. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 4, p. 9117-9127, 2020.

MORILLO, C. A.; MARIN-NETO, A. J.; AVEZUM, A.; SOSA-ESTANI, S.; RASSI JR., A.; ROSAS, F.; VILLENA, E.; QUIROZ, R.; BONILLA, R.; BRITTO, C.; GUHL, F.; VELAZQUEZ, E.; BONILLA, L.; MEEKS, B.; RAO-MELACINI, P.; POGUE, J.; MATTOS, A.; LAZDINS, J.; RASSI, A.; CONNOLLY, S. J.; YUSUF, S. Randomized trial of benznidazole for chronic chagas' cardiomyopathy. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 14, p. 1295–1306, 2015.

MOTTA, J. O. C.; DE OLIVEIRA, K. F.; CALDAS, N. G.; GUIMARÃES, A. L. N.; COSTA, I. M. C.; DE PAULA, C. D. R.; TAKANO, G. H. S. Cutaneous presentation of Chagas' disease reactivation in a heart-transplant patient. **Journal of The European Academy Dermatology and Venereology**, v. 31, p. 120–121, 2017.

MULTANI, A.; MEER, A.; SMITH, D. S.; KHERAJ, M.N.; PLOWEY, E. D.; BLACKBURN, B. G. Diagnosis of Chagasic Encephalitis by Sequencing of 28S rRNA Gene. **Emerging Infectious Diseases**, v. 25, n. 7, p. 1370-1372, 2019.

NEVES, D. P. **Parasitologia Humana**. 13 ed. São Paulo: Ed. Atheneu, 2016. p. 91-95

NISHIOKA, S. A.; FERREIRA, M. S.; ROCHA, A.; BURGARELLI, M. K. N.; SILVA, A. M.; DUARTE, M. I. S.; SCHMITT, F. C. Reactivation of Chagas' Disease successfully treated with Benznidazole in a Patient With Acquired Immunodeficiency Syndrome. **Memória do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 88, n.3, p. 493-496, 1993.

NUNES JÚNIOR, S. S.; CIOSAK, S. I. Terapia Antirretroviral para HIV/AIDS: O Estado da Arte / Antiretroviral Therapy for HIV/AIDS: State of the Art / Terapia Antirretroviral para VIH/SIDA: El Estado Del Arte. **Revista de Enfermagem - UFPE On line**, v. 12, n. 4, p. 1103-1111, 2018.

NYAMWEYA, S.; HEGEDUS, A.; JAYE, A.; ROWLAND-JONES, S.; FLANAGEN, K. L.; MACALLAN, D. C. Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis. **Reviews in Medical Virology**, v. 23, n. 4, p. 221-240, 2013.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). Doença de Chagas - Dia Mundial da Doença de Chagas 2021. Disponível em: <<https://www.paho.org/en/campaigns/world-chagas-disease-day-2021>> Acesso em: 20 jun. 2021.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). Doença de Chagas - 70% das pessoas com Chagas não sabem que estão infectadas. Disponível em: <<https://www.paho.org/en/campaigns/world-chagas-disease-day-2021>> Acesso em: 20 jun. 2021.

OSTERMAYER, A. L.; PASSOS, A. D. C.; SILVEIRA, A. C.; FERREIRA, A. W.; MACEDO, V.; PRATA, A. R. The national Survey of seroprevalence for evaluation of the control of Chagas disease in Brazil (2001-2008). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. SUPPL. 2, p. 108–121, 2011.

PAGANO, M. A.; SEGURA, M. J.; DI LORENZO, G. A.; GARAU, M. L.; MOLINA, H. A.; CAHN, P.; PEREZ, H.; VITOLO, F.; GRONDONA, A.; PIEDIMONTE, F. C.; GIANNAULA, R.; RAMIA, R.; MIRANDA, M. A.; SIERRA, H.; SICA, R. E. Cerebral tumor-like American trypanosomiasis in acquired immunodeficiency syndrome. **Anais de Neurologia**, v. 45, n. 3, p. 403-406, 1999.

PALELLA JÚNIOR, F. J.; DELANEY, K. M.; MOORMAN, A. C.; LOVELESS M. O.; FUHRER J.; SATTEN, G. A.; ASCHMAN, D. J.; HOLMBERG, S. D. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection.

HIV Outpatient Study Investigators. **The New England Journal of Medicine**, v. 338, n. 13, p. 853–860, 1998.

PECOUL, B.; BATISTA, C.; STOBBAERTS, E.; RIBEIRO, I.; VILASANJUAN, R.; GASCON, J.; PINAZO, M. J.; MORIANA, S.; GOLD, S.; PEREIRO, A.; NAVARRO, M.; TORRICO, F.; BOTTAZZI, M. E.; HOTEZ, P. J. The BENEFIT Trial : Where Do We Go from Here ? **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 2, p. 2–5, 2016.

PEREZ, C. J.; LYMBERY, A. J.; THOMPSON, R. C. A. Reactivation of Chagas Disease: Implications for Global Health. **Trends in Parasitology**, v. 31, n. 11, p. 595–603, 2015.

PEREZ, C. J.; THOMPSON, R. C. A.; KEATLEY, S. K.; WALSH, A. L.; LYMBERY, A. J. The Effect of Reinfections and Mixed *Trypanosoma cruzi* Infections on Disease Progression in Mice. **Acta Tropica**, v. 178, p. 107-114, 2018.

PÉREZ-MOLINA, J. A. Management of *Trypanosoma cruzi* coinfection in HIV-positive individuals outside endemic areas. *Current Opinion in Infectious Diseases*, v. 27, p. 9-15, 2014.

PEREZ-RAMIREZ, L.; BARNABÉ, C.; SARTORI, A. M.; FERREIRA, M. S.; TOLEZANO, J. E.; NUNES, E. V.; BURGARELLI, M. K.; SILVA, A. C.; SHIKANAI-YASUDA, M. A.; LIMA, J. N.; DA-CRUZ, A. M.; OLIVEIRA, O. C.; GUILHERME, C.; BASTRENTA, B.; TIBAYRENC, M. Clinical analysis and parasite genetic diversity in human immunodeficiency virus/Chagas' diseases coinfection in Brazil. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 61, n. 2, p. 198–206, 1999.

PÉREZ-MOLINA, J. A.; CRESPILO-ANDÚJAR, C.; BOSCH-NICOLAU P.; MOLINA I. Trypanocidal treatment of Chagas disease. **Enfermedades infecciosas y microbiología clinica**, v. 20, p. 30193-30200, 2020.

PINAZO, M.J.; ESPINOSA, G.; CORTES-LLETGET, C.; POSADA, E.J.; ALDASORO, E.; OLIVEIRA, I.; MUÑOZ, J.; GÁLLEGO, M.; GASCON, J. Immunosuppression and Chagas Disease: A Management Challenge. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 1, p.1965, 2013.

PINTO-NETO, L. F. DA S.; PERINI, F. DE B.; ARAGÓN, M. G.; FREITAS, M. A.; MIRANDA, A. E. Protocolo brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo HIV em adolescentes e adultos, v.30, 2021.

PORTER, K. Survival after introduction of HAART in people with known duration of HIV-1 infection. **Lancet**, v. 355, n. 9210, p. 1158–1159, 2000.

PRATA, A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. **Lancet Infectious Diseases**, v. 1, n. 2, p. 92–100, 2001.

RAMÍREZ, J. D.; GUHL, F.; UMEZAWA, S. E.; MORILLO, C. A.; ROSAS, F.; MARINNETO, J. A.; RESTREPO, S. Evaluation of Adult Chronic Chagas' Heart Disease Diagnosis by Molecular and Serological Methods. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 47, n.12, p. 3945-3951, 2009.

RAMOS JÚNIOR, A. N. Inclusão da reativação da doença de Chagas como uma condição definidora de AIDS para fins de vigilância epidemiológica no Brasil / Inclusion of Chagas ' disease reactivation as a condition for AIDS case definition to epidemiological surveillance in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 37, n. 2, p. 192–193, 2004.

RAMOS JÚNIOR, A. N.; CORREIA, D.; ALMEIDA, E. A.; SHIKANAI-YASUDA, M. A. History, current issues and future of the Brazilian network for attending and studying *Trypanosoma cruzi*/HIV coinfection. **Journal of Infection in Developing Countries**, v. 4, n. 11, p. 682–688, 2010.

RASSI JR, A.; RASSI, S. G.; RASSI, A. Morte súbita na doença de Chagas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 76, n. 1, p. 86-96, 2001.

RASSI JR, A.; RASSI, A.; MARIN-NETO, J. A. Chagas disease. **Lancet**, v. 375, n. 9723, p. 1388–1402, 2010.

RASSI JR, A.; RASSI, A.; REZENDE, J. M. American Trypanosomiasis (Chagas Disease). **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 26, n. 2, p. 275-291, 2012.

RIBEIRO, V.; DIAS, N.; PAIVA, T.; HANGSTRÖM-BEX, L.; NITZ, N.; PRATESI, R.; HECHT, M. Current trends in the pharmacological management of Chagas disease. **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**, v. 12, p. 7–17, 2020.

RIOS, A.; RIBEIRO, M.; SOUSA, A.; PIMENTEL, F.; HAGSTRÖM, L.; ANDRADE, R.; ALVES, R. M.; ROSA, A. de C.; TEIXEIRA, A. R. L. C.; NITZ, N.; HECHT, M. M. Can sexual transmission support the enzootic cycle of *Trypanosoma cruzi*? **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 113, n. 1, p. 3–8, 2018.

REIMER-McATEE, M. J.; MEJIA, C.; CLARK, T.; TERLE, J.; PAJUELO, M. J.; CABEZA, J.; LORA, M. H.; VALENCIA, E.; CASTRO, R.; LOZANO, D.; BERN, C.; TORRICO, F.; GILMAN, R. H. HIV and Chagas Disease: An Evaluation of the Use of Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction to Measure Levels of *Trypanosoma cruzi* Parasitemia in HIV Patients in Cochabamba, Bolivia. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, 2021.

RODRIGUES, B. A.; BOY, H. F.; FARIA, A. A.; TORRES, A. C. O.; LIMA, C. S. A.; PRADO, L. C.; COELHO, L. R.; REIS, M. A. O. M.; LOPES, M. C. R.; BEZERRA, T. G. Reativação da doença de Chagas pós-transplante cardíaco. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 12, p. 1-7, 2020.

SÁNCHEZ-VALDÉZ, F. J.; PADILLA, A.; WANG, W.; ORR, D.; TARLETON, R. L. Spontaneous dormancy protects *Trypanosoma cruzi* during extended drug exposure. **Elife**, v. 7, p. 1–20, 2018.

SARTORI A. M.; IBRAHIM K. Y.; NUNES WESTPHALEN E. V.; BRAZ L. M.; OLIVEIRA JÚNIOR, O. C.; GAKIYA E.; LOPES M. H.; SHIKANAI-YASUDA M.

A. Manifestations of Chagas disease (American trypanosomiasis) in patients with HIV/AIDS. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, v. 101, n. 1, p. 31–50, 2007.

SARTORI, A. M.; LOPES, M. H.; BENVENUTI, L. A.; CARAMELLI, B.; DI PIETRO, A.; NUNES, E. V.; RAMIREZ, L. P.; SHIKANAI-YASUDA, M. A. Reactivation of Chagas' disease in a human immunodeficiency virus- infected patient leading to severe heart disease with a late positive direct microscopic examination of the blood. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 59, n. 5, p. 784–786, 1998.

SARTORI, A. M.; NETO, J.E.; NUNES, E. V.; BRAZ, L. M. A; CAIAFFA-FILHO, H. H.; OLIVEIRA JÚNIOR, O. C.; AMATO NETO, V.; SHIKANAI-YASUDA, M. A. *Trypanosoma cruzi* parasitemia in chronic Chagas' disease: comparison between human immunodeficiency virus HIV-positive and HIV-negative patients. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 186, n. 6, p. 872-875, 2002.

SARTORI, I. L. M.; SILVA, T. P. T. Eliminação da transmissão da doença de Chagas pelo *Triatoma infestans* no Brasil: Um fato histórico. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 39, n. 5, p. 507–509, 2006.

SANTOS, E. O.; CANELA, J. R.; MONÇÃO, H. C. G.; ROQUE, M. J. G. Reactivation of Chagas' disease leading to the diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome. **Brazilian journal of infectious diseases**, v. 6, n. 6, p. 317–321, 2002.

SANTOS, R. F.; RODRIGUES, V. L.; DIAS, J. C.; DIOTAIUTI, L. Genetic characterization of residual *Triatoma infestans* populations from Brazil by microsatellite. **Genetica**, v. 145, n. 1, p. 105-114, 2017.

SAVI, M. A.; SOUZA, T. R. A. Dinâmica da Interação entre o Sistema Imunológico e o Vírus HIV. **Revista Militar de Ciências e Tecnologia**, v. 16, n. 3, p. 15-26, 1999.

SCHIJMAN, A. G.; BISIO, M.; ORELLANA, L.; SUED, M.; DUFFY, T.; JARAMILLO, A. M. M; CURA, C.; AUTER, F.; VERON, V.; QVARNSTROM, Y.; DEBORGGRAEVE, S.; HIJAR, G.; ZULANTAY, I.; LUCERO, R. H.; VELAZQUEZ, E.; TELLEZ, T.; LEON, Z. S.; GALVÃO, L.; NOLDER, D.; RUMI, M. M.; LEVI, J. E.; RAMIREZ, J. D.; ZORRILLA, P.; FLORES, M.; JERCIC, M. I.; CRISANTE, G.; AÑEZ, N.; CASTRO, A. M.; GONZALEZ, C. I.; VIANA, K. A.; YACHELINI, P.; TORRICO, F.; ROBELLO, C.; DIOSQUE, P.; CHAVEZ, O. T.; AZNAR, C.; RUSSOMANDO, G.; BÜSCHER, P.; ASSAL, A.; GUHL, F.; ESTANI, S. S.; DASILVA, A.; BRITTO, B.; LUQUETTI, A.; LADZINS, J. International Study to Evaluate PCR Methods for Detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in Blood Samples from Chagas Disease Patients. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 5, n. 1, 2011.

SICA, R. E. P.; GARGIULLO, G.; PAPAYANIS, C. Tumour-like chagasic encephalitis in AIDS patients An atypical presentation in one of them and outcome in a small series of cases. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 66, n. 4, p. 881-884, 2008.

SILICIANO, R. F. Latent infection of CD4 + T cells provides a mechanism for **lifelong** persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. **Nature Medicine**, v. 5, n. 5, p. 512-517, 1999.

SILVEIRA, A. C.; DIAS, J. C. P. O controle da transmissão vetorial. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. SUPPL 2, p. 52-63, 2011.

SILVESTRE, A.; ALMEIDA, E. Informativo nº 9. Disponível em: <<https://www.dndial.org/doencas/doenca-chagas/plataformachagas/>> Acesso em: 03 Nov. 2021.

SOUZA-JÚNIOR, P. R.; SZWARCOWALD, C. L.; CASTILHO, E. A. Delay in introducing antiretroviral therapy in patients infected by HIV in Brazil , 2003-2006. **Clinics Sciences**, v. 62, n. 5, p. 579-584, 2007.

STAUFFERT, D.; DA SILVEIRA, M. F.; MESENBURG, M. A.; MANTA, A. B.; DUTRA, A. S.; BICCA, G. L. O.; VILLLA, M. M. Prevalence of *Trypanosoma cruzi*/HIV coinfection in southern Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 21, n. 2, p. 180-184, 2017.

STURM, N. R.; VARGAS, N. S.; WESTENBERGER, S.J.; ZINGALES, B.; CAMPBELL, D. A. Evidence for multiple hybrid groups in *Trypanosoma cruzi*. **International Journal for Parasitology**, v. 33, n. 3, p. 269–279, 2003.

TIBAYRENC, M.; AYALA, F. J. The population genetics of *Trypanosoma cruzi* revisited in the light of the predominant clonal evolution model. **Acta Tropica**, v. 151, p. 156-165, 2015.

TORRICO, F.; ALONSO-VEJA, C.; SUAREZ, E.; RODRIGUEZ, P.; TORRICO, M. C.; DRAMAIX, M.; TRUYENS, C.; CARLIER, Y. Maternal *Trypanosoma cruzi* infection, pregnancy outcome, morbidity, and mortality of congenitally infected and non-infected newborns in Bolivia. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 70, n. 2, p. 201–209, 2004.

UNAIDS. **Estatísticas**. Disponível em: <https://unaid.org.br/estatisticas/>. Acesso em: 10 de mar. 2021.

VAGO, A. R.; ANDRADE, L. O.; LEITE, A. A.; D'ÁVILA REIS, D.; MACEDO, A. M.; ADAD, S. J.; TOSTES Jr. S.; MOREIRA, M. C. V.; BRASILEIRO FILHO, G.; PENA, S. D. J. Genetic characterization of *Trypanosoma cruzi* directly from tissues of patients with chronic Chagas disease: differential distribution of genetic types into diverse Organs. **The American Journal of Pathology**, v. 5, n. 256, p. 1808-1809, 2000.

VAIDIAN, A. K.; WEISS, L. M.; TANOWITZ, H. B. Chagas' disease and AIDS. **Kinetoplastid Biology and Disease**, v. 3, n. 2, p. 1–6, 2004.

VIOTTI, R.; VIGLIANO, C.; LOCOCO, B.; ALVAREZ, M. G.; PETTI, M.; BERTOCCHI, G.; ARMENTI, A. Side effects of benznidazole as treatment in chronic Chagas disease: Fears and realities. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 7, n. 2, p. 157–163, 2009.

WARD A. I.; OLMO F.; ATHERTON R. L.; TAYLOR M. C.; KELLY J. M. *Trypanosoma cruzi* amastigotes that persist in the colon during chronic stage murine infections have a reduced replication rate. **Open Biology**, n. 10, v. 12, 2020.

ZINGALES, B. *Trypanosoma cruzi* genetic diversity: Something new for something known about Chagas disease manifestations, serodiagnosis and drug sensitivity. **Acta Tropica**, v. 184, p. 38–52, 2018.

ZINGALES, B.; ANDRADE, S. G.; BRIONES, M. R.; CAMPBELL, D. A.; CHIARI, E.; FERNANDES, O.; GUHL, F.; LAGES-SILVA, E.; MACEDO, A. M.; MACHADO, C. R.; MILES, M. A.; ROMANHA, A. J.; STURM, N. R.; TIBAYRENC, M.; SCHIJMAN, A. G. A new consensus for *Trypanosoma cruzi* intraspecific nomenclature: Second revision meeting recommends TcI to TcVI. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 7, p. 1051–1054, 2009.

ZINGALES, B.; MILES, M. A.; CAMPBELL, D. A.; TIBAYRENC, M.; MACEDO, A. M.; TEIXEIRA, M. M.; SCHIJMAN, A. G.; LLEWELLYN, M. S.; LAGES-SILVA, E.; MACHADO, C. R.; ANDRADE, S. G.; STURM, N. R. The revised *Trypanosoma cruzi* subspecific nomenclature: Rationale, epidemiological relevance and research applications. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 12, n. 2, p. 240–253, 2012.