

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Biomedicina

**Larissa Vieira de Carvalho
Luiza Aiko Kobata
Mariana Pereira Gaschlez
Nathalia Martins Beiro**

TA-17

A IMPORTÂNCIA DA REATIVAÇÃO DA DOENÇA DE CHAGAS ASSOCIADO AO HIV

**SÃO PAULO
2024**

**Larissa Vieira de Carvalho
Luiza Aiko Kobata
Mariana Pereira Gaschlez
Nathalia Martins Beiro**

A IMPORTÂNCIA DA REATIVAÇÃO DA DOENÇA DE CHAGAS ASSOCIADO AO HIV

**Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de Biomedicina
do Centro Universitário São Camilo,
orientado pela Prof^a Doutora Marjorie
Mendes Marini e Souza, como requisito
parcial para obtenção do título de
Biomédica.**

**SÃO PAULO
2024**

RESUMO

A doença de Chagas (DC) é uma enfermidade negligenciada endêmica na América Latina, provocada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*. Cerca de sete milhões de pessoas são afetadas mundialmente, mas apenas dois medicamentos estão disponíveis (benzonidazol e nifurtimox), ambos com eficácia limitada e efeitos colaterais frequentes.

O HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) é um retrovírus que usa células do sistema imune, principalmente os linfócitos TCD4⁺ para se replicar e, por causa da piroptose acaba destruindo as células e contribuindo para a disseminação do vírus. Sem o acesso ao tratamento adequado, o HIV progride para a AIDS, comprometendo gravemente o sistema imunológico e permitindo infecções oportunistas e certos tipos de câncer. A terapia antirretroviral (TAR) é utilizada para reduzir a carga viral a níveis indetectáveis, tornando o HIV uma condição crônica gerenciável.

A coinfeção HIV- *T.cruzi* é uma situação desafiadora, uma vez que devido a imunossupressão causada pelo HIV, a doença de Chagas pode ser reativada, resultando em complicações graves como meningoencefalite e miocardite. A detecção precoce e o tratamento adequado são essenciais para melhorar a condição dos pacientes, e portando, em cenários onde ocorre a coinfeção, existem grandes chances de agravar a doença de Chagas, causando a reativação, em caso de a doença estar na fase latente.

Dessa forma, este estudo enfatiza a importância da vigilância contínua e da integração dos serviços de saúde para abordar as complexidades da coinfeção HIV-Chagas, visando reduzir a morbidade e mortalidade associadas a essa condição.

Palavras-chaves: Reativação, Doença de Chagas, HIV, Tratamento, Co-infecção

ABSTRACT

The Chagas disease (CD) is an endemic neglected disease in Latin America, caused by the parasitic protozoan *Trypanosoma cruzi*. About seven million people are affected worldwide, but only two medications are available (benznidazole and nifurtimox), both with limited effectiveness and frequent side effects.

HIV (Human Immunodeficiency Virus) is a retrovirus that uses immune system cells, mostly lymphocyte CD4 cells to replicate and due to pyroptosis, these cells are destroyed contributing to virus dissemination. Without the proper treatment, HIV progresses to AIDS, severely compromising the immune system and allowing opportunistic infections and certain types of cancer. Antiretroviral therapy (ART) is used to reduce viral load to undetectable levels, making HIV a manageable chronic condition.

HIV-*T. Cruzi* co-infection is a challenging situation, once the immunosuppression caused by the HIV could reactivate the Chagas disease, resulting in serious complications such as meningoencephalitis and myocarditis. Early detection and appropriate treatment are essential to improve patient outcomes and therefore, in scenarios where happens a coinfection, there are highly chances to exacerbate Chagas disease, leading to reactivation if it's in the latent phase.

Therefore, this study emphasizes the importance of ongoing supervision and integration of health services to address the complexities of HIV-Chagas co-infection, aiming to reduce the morbidity and mortality associated with this condition.

Keywords: Reactivation, Chagas Disease, HIV, Treatment, CO-infection

INTRODUÇÃO

As implicações clínicas da interação entre o HIV e a doença de Chagas representam um campo de estudo complexo e crucial na saúde pública contemporânea, com 16.100 casos de coinfeção e uma prevalência estimada entre 1,3 e 5% para infecção por *T. cruzi* em pacientes que possuem HIV. Dessa forma, a reativação da doença de Chagas em pacientes com HIV é um desafio significativo devido às interações entre essas infecções, as quais comprometem de maneira singular o sistema imunológico do hospedeiro. Este fenômeno, muitas vezes subestimado, demanda uma abordagem multidisciplinar e uma compreensão aprofundada dos mecanismos subjacentes à interação entre o *Trypanosoma cruzi* e o HIV. Portanto, é fundamental explorar a importância da reativação da doença de Chagas em pacientes com HIV para desenvolver estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento eficazes, visando aprimorar os resultados clínicos e reduzir a morbimortalidade associada a essa coinfeção.¹

Essa coinfeção promove complicações graves, como miocardite, meningoencefalite e disfunção gastrointestinal, contribuindo significativamente para a morbimortalidade dos pacientes. A ausência de diretrizes claras e estratégias específicas para o manejo dessa condição se dá devido ao estigma relacionado a essas duas doenças negligenciadas, sendo ambas enfermidades que afetam principalmente indivíduos à margem da sociedade, e, portanto, ressalta a necessidade premente de investigar e desenvolver abordagens terapêuticas mais eficazes. A compreensão dos mecanismos subjacentes à reativação da doença de Chagas associada ao HIV, fornecendo informações essenciais para aprimorar a gestão clínica e a qualidade de vida dos indivíduos afetados.²

Uma perspectiva emergente e crucial na área da saúde é promover um melhor entendimento da população sobre como a imunodeficiência causada pelo HIV pode representar um risco significativo para indivíduos com doença de Chagas em seu estado crônico. A reativação da doença de Chagas, particularmente perigosa em estágios avançados do HIV, pode ser fatal, especialmente em pacientes com contagem reduzida de células T CD4, a principal característica celular da imunodeficiência. Essa abordagem visa não apenas aumentar a conscientização sobre os riscos associados à coinfeção, mas também promover a prevenção precoce e o diagnóstico eficaz da doença de Chagas em pacientes portadores do HIV e vice-versa³. Esse trabalho visa destacar a importância da reativação da doença de Chagas associado ao HIV, buscando compreender a relação entre a reativação da Doença de Chagas e a deficiência do sistema imunológico causada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV).

REVISÃO DE LITERATURA

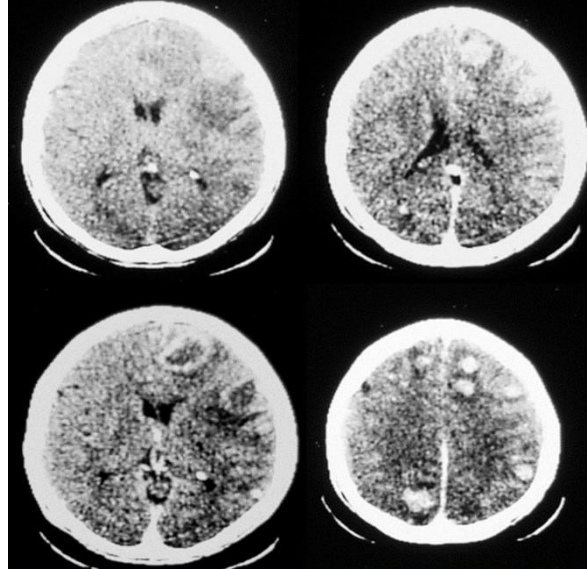
A doença de Chagas (DC) é uma enfermidade negligenciada endêmica na América Latina, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*. Apresenta uma fase aguda que pode ser sintomática ou não, e uma fase crônica, que pode se manifestar nas formas indeterminada, cardíaca, digestiva ou cardiodigestiva (acometimento do coração e do trato gastrointestinal de humanos). Cerca de sete milhões de pessoas são afetadas mundialmente e, no entanto, apenas dois medicamentos estão disponíveis (benzonidazol e nifurtimox), ambos com eficácia limitada e efeitos colaterais frequentes.

Segundo Clark, E. H. et al. 2021, foi observado que tanto na infecção aguda quanto na crônica por *T. cruzi*, as células T CD4+ auxiliares do tipo 1 (Th1) desempenham um papel fundamental na indução da imunidade protetora.⁴ Apesar de não haver uma associação estatisticamente significativa, frequentemente foi descrito que contagem de células T CD4+ estão associados a altos níveis de parasitemia, e essa baixa contagem de células T combinada com a coinfeção pode estar envolvida com o acometimento de órgãos.³

Já o HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) é um retrovírus que usa células do sistema imune, principalmente os linfócitos TCD4⁺ para se replicar e, por causa da piroptose acaba destruindo as células e contribuindo para a disseminação do vírus. Em 2022, foram registrados ao redor do mundo 39 milhões de pessoas que estavam vivendo com a infecção por HIV, 630 mil pessoas que morreram de doenças relacionadas à AIDS, 1,3 milhão de pessoas que foram recentemente infectadas pelo HIV e 86% das pessoas vivendo com HIV sabiam do seu status, sendo que 29,8% destas tinham acesso ao tratamento¹³. Sem este, o HIV progride para a AIDS, comprometendo gravemente o sistema imunológico e permitindo infecções oportunistas e certos tipos de câncer. A terapia antirretroviral (TAR) é utilizada para reduzir a carga viral a níveis indetectáveis, tornando o HIV uma condição crônica gerenciável.

As reativações da infecção por *T. cruzi* estão associadas à gravidade do comprometimento imunológico, ocorrendo com maior frequência em indivíduos com contagem de células T CD4+ abaixo de 200/mm³. Essa condição sugere uma acentuação da infecção por *T. cruzi*, definida por níveis de parasitemia semelhantes na fase aguda³. A recorrência de sintomas em pacientes com HIV geralmente está ligada a manifestações clínicas severas, resultando em taxas de mortalidade de 0,3%. Comumente, essa recorrência se manifesta com afetação do comprometimento neurológico apresentando uma letalidade de até 85%. Além disso, o quadro pode incluir febre, hipertensão intracraniana, cefaleia e convulsões. A Tomografia computadorizada (TC) do crânio é a técnica mais utilizada para o diagnóstico da reativação da doença de Chagas, em razão de sua alta capacidade de detecção de lesões nessa área (Figura 1).⁶

Figura 1- Tomografia de um paciente com reativação da Doença de Chagas associado a AIDS



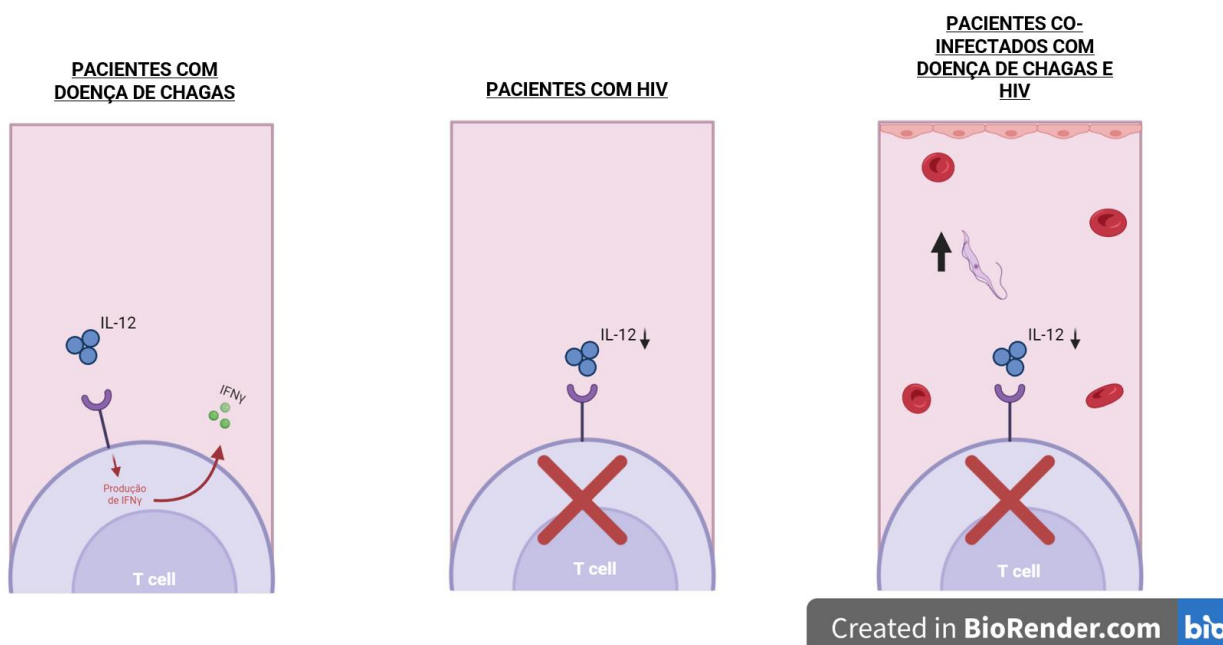
Legenda: A tomografia, cuja imagens foram cedidas pela Universidade Federal de Uberlândia, é a principal técnica de imagem empregada para diagnosticar a reativação da Doença de Chagas no sistema nervoso central (SNC), devido à sua alta sensibilidade para identificação de lesões nessa área. Na análise das imagens, podem ser visualizadas lesões hipodensas com aparência pseudotumoral, isoladas ou múltiplas, que afetam a substância branca subcortical dos hemisférios cerebrais, o tronco cerebral e cerebelo. Essas lesões podem ou não gerar efeitos de massa. Após a administração intravenosa de contraste, as lesões podem aparecer com ou sem realce anular. Fonte: Almeida et al.,2023.

Tendo em vista a interação entre o *T.cruzi* e o sistema imunológico, é evidente que a resposta das células T CD4+ desempenha um papel crucial na modulação da parasitemia e na progressão da doença de Chagas, especialmente quando esses pacientes são infectados pelo HIV. O tratamento precoce e o acompanhamento regular desses pacientes são fundamentais para identificar a reativação da doença de Chagas e implementar medidas terapêuticas eficazes, destacando a importância de estratégias preventivas e de manejo clínico adequado para essa população vulnerável. A interação entre os dois patógenos representa um desafio clínico significativo devido à complexidade das duas condições e seus efeitos no sistema imunológico. Quando ocorre a coinfeção, podem surgir complicações adicionais que afetam o prognóstico e o tratamento.

MECANISMO DO HIV

Uma das principais questões na interação entre o HIV e a doença de Chagas é o impacto do HIV na progressão da doença de Chagas. Sabe-se que o HIV compromete o sistema imunológico, atacando e infectando principalmente linfócitos T auxiliares CD4+, que desempenham um papel fundamental na resposta imunológica contra infecções. Sendo assim, para alcançar uma infecção bem-sucedida, o HIV precisa do receptor CD4+ e do receptor de quimiocina CCR5 ou CXCR4 na célula hospedeira, causando uma depleção dos linfócitos TCD4+ e comprometendo a resposta imune do hospedeiro²³. Nos pacientes com doença de Chagas, observa-se um aumento na produção de citocinas pró-inflamatória²⁵. No entanto, a infecção pelo HIV reduz significativamente a quantidade de linfócitos T CD4+ produtores de IFN- γ , uma citocina essencial para o recrutamento de células fagocitárias no local da inflamação. (Figura 2).²⁶

Figura 2-Esquema da produção de IFN- γ em indivíduos com Doença de Chagas e pacientes infectados pelo HIV



Legenda: A esquematização da IL-12 estimulando a produção de IFN-gama em linfócitos T de pacientes com doença de Chagas. Em contrapartida, em pacientes com HIV, ocorre uma produção insuficiente de IL-12 levando a uma parasitemia e uma inflamação mais intensa. Fonte: Criado pelos autores no BioRender (2024)

MECANISMO DA DOENÇA DE CHAGAS:

A forma que o *T.cruzi* invade os macrófagos e células dendríticas apresenta controvérsias entre os pesquisadores¹⁹. Alguns autores acreditam que houve bloqueio na entrada com a presença de inibidores de polimerização de actina, como a citocalasina B, entretanto outros não encontraram essa inibição e concluíram que a invasão estava ativa para um subconjunto dos parasitas. Portanto

pode concluir que existe pelo menos dois mecanismos em paralelo em relação aos macrófagos, o que de certa maneira explicaria a contradição.

Segundo Ferreira D, Cortez M, alguns *Trypanosoma cruzi* estimulam receptores de tirosina-quinases, levando à fosforilação da tirosina, recrutamento de PI 3-quinase e montagem de filamentos de actina em um mecanismo de invasão dependente de actina do tipo fagocítico, enquanto outros entram na célula em depressões de membrana formadas para flotilina e caveolina. A extensão pela qual esses dois mecanismos contribuem para a entrada do parasita não está bem estabelecida, mas sabe-se que diferentes cepas de *T. cruzi* com diferentes subconjuntos de glicoproteínas superficiais podem induzir respostas opostas do hospedeiro. Por exemplo, em células HeLa não fagocíticas, foi demonstrado que MT da cepa CL que expressa gp82 ativa a despolimerização de actina, enquanto a cepa G que tem predominantemente gp 35/50 produz recrutamento de microfilamentos para os locais de entrada.²¹

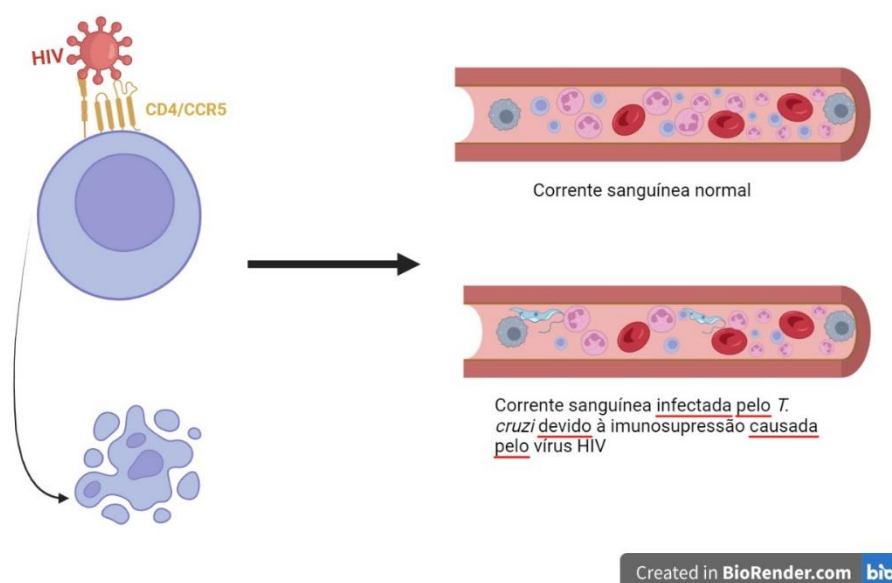
O *T. cruzi* apresenta um ciclo de vida complexo que abrange hospedeiros vertebrados e invertebrados¹⁹. Assim, o parasita desenvolveu diversos mecanismos antioxidantes para neutralizar espécies reativas de oxigênio e nitrogênio liberadas pelo hospedeiro durante a fase inicial da infecção. Utilizando uma diversidade de enzimas, como peroxidases. Sendo assim, os tripomastigotas conseguem evitar esse estresse oxidativo ocasionado por células fagocíticas, assim como macrófagos e células dendríticas. A glutathione peroxidase TcGPXI, situada no citosol, inativa hidropoxidases exógenas. A peroxidase TcGPXII, encontrada no retículo endoplasmático, inativa lipídio-hidropoxidases, à medida que a TcAPX impede a formação de íons hidroxila com oxigênio, juntamente com triparedoxinas peroxidases. Ademais, o *T. cruzi* apresenta quatro tipos de superóxido dismutases de ferro (FeSOD) presentes no citosol, mitocôndrias e glicosomos, que desintoxicam espécies reativas de oxigênio. A expressão dessas enzimas está fortemente correlacionada com o ciclo de vida do parasita.

Segundo Medina-Rincón, G. J. et al.2021, a proteína reguladora do complemento (CRP) do *T. cruzi*, designada como gp160, é específica dos tripomastigotas e possui habilidades de inibir as vias do complemento, evitando a opsonização. Ademais, a CRIT (proteína trispanning inibidora do receptor C2) inibe a via da lectina e impede a ativação do complemento. Nesse sentido o TcCRT (calreticulina), uma molécula de superfície, bloqueia a via clássica ao capturar C1, estimulando a infectividade do parasita. O *T. cruzi* contém enzimas como prolina racemases, TcPRACA e TcPRACB, que são cruciais para enganar a resposta imune. Adicionalmente, moléculas como Tc52 inibem a multiplicação e ativação de células T¹⁶. Portanto, o *T. cruzi* utiliza receptores de superfície localizados na célula para facilitar o acesso e manipula as respostas imunes inatas pela expressão de antioxidantes TXA₂ para garantir sua sobrevivência e promover a infecção no hospedeiro.²⁰

CO-INFECÇÃO DA DOENÇA DE CHAGAS ASSOCIADO AO HIV:

A imunossupressão associada à infecção pelo HIV representa um fator de risco importante para a reativação da doença, podendo aumentar a probabilidade de desenvolver complicações da doença de Chagas, como cardiomiopatia e megacólon. Isso ocorre devido ao favorecimento da replicação e da disseminação do *T. cruzi* no organismo, pois a capacidade do sistema imunológico de controlar a infecção parasitária está severamente reduzida, já que a contagem de células CD4+ estão muito baixas, causando uma produção insuficiente de IL-12 (Figura 3), o que resulta em uma parasitemia e um parasitismo do tecido cardíaco mais brandos, semelhante ao quadro clínico da doença na fase aguda, porém com uma inflamação mais intensa do miocárdio e uma maior mortalidade subsequente. Esse quadro mostra como tanto os linfócitos T CD4 quanto os CD8 são essenciais para a resistência contra o *T. cruzi*. Dessa forma, a deficiência desses linfócitos compromete significativamente a capacidade do organismo de combater a infecção¹⁵. Portanto, a interação entre o HIV e a doença de Chagas é uma área complexa que requer uma abordagem multidisciplinar para o manejo eficaz dos pacientes.

Figura 3- Esquema da coinfeção da Doença de Chagas e HIV



Legenda: Esquematização mostrando a ligação do HIV ao receptor CD4+ e ao receptor de quimiocina CCR5 ou CXCR4 na célula hospedeira, resultando na depleção dos linfócitos TCD4+. Essa imunodepressão provocada pelo HIV favorece a replicação e disseminação do *T. cruzi* no organismo.
Fonte: Criado pelos autores no BioRender (2024)

ESTIGMAS ASSOCIADOS ÀS DOENÇAS:

Os preconceitos vinculados à doença de Chagas e ao HIV são um problema significativo que afetam não apenas a saúde física, mas também o bem-estar emocional e social dos pacientes. Tanto a doença de Chagas quanto o HIV têm sido marginalizados devido ao grupo de pessoas que afetam, a sua transmissão, sintomas e impacto que trazem na vida dos indivíduos.⁸

Na doença de Chagas, estigmas frequentemente se manifestam devido à sua associação com condições de pobreza, moradia precária e insetos vetores como o barbeiro. Essa conexão pode resultar na estigmatização social dos afetados, já que a doença é incurável e debilitante. Adicionalmente, devido à sua natureza crônica e, por vezes, assintomática, há frequentemente uma falta de conscientização e compreensão sobre a gravidade e tratamento da doença, o que contribui para a perpetuação dos estigmas.⁹

No caso do HIV, os grupos mais vulneráveis à aquisição são negligenciados, seja por preconceitos ou discriminação com suas identidades. Entre os grupos: homens cisgênero que fazem sexo com homem (MSM, em inglês), homens cisgênero que fazem sexo com mulher (MSW, em inglês), mulheres cisgênero (CGW, em inglês) e mulheres transexuais (TGW, em inglês), o grupo que apresenta a menor expectativa de vida, são os de pessoas transexuais. Por mais que seja visível uma disparidade de gênero e orientação sexual, a transfobia tanto de pessoas da área da saúde, quanto de qualquer outro âmbito, acaba prevalecendo sobre as demais, levando essas pessoas a fugirem de suas atuais condições e tendo uma educação formal limitada e envolvimento no trabalho sexual. Por causa disso, quando são pessoas transexuais vivendo com HIV, acabam não procurando ajuda médica ou não fazem uso de TARV. Mais do que teste, cuidados e tratamentos disponíveis gratuitamente no Sistema Único de Saúde (SUS), é necessário mais aceitação e inclusão social, para que assim, todos sintam protegidos e realmente busquem ajuda.¹⁰

No contexto da coinfeção por HIV e doença de Chagas, a conscientização desempenha um papel crucial em várias frentes. Primeiramente, a conscientização é essencial para educar as comunidades sobre os riscos e modos de transmissão dessas doenças, capacitando-as a adotar medidas preventivas eficazes. Além disso, a conscientização pode facilitar o diagnóstico precoce, capacitando profissionais de saúde a reconhecer sinais e sintomas sugestivos, especialmente em áreas endêmicas. Isso permite o início imediato do tratamento, melhorando os resultados clínicos e reduzindo o risco de complicações. A conscientização também desempenha um papel crucial na redução do estigma associado à coinfeção por HIV e doença de Chagas, promovendo uma compreensão mais empática e inclusiva das doenças e das pessoas afetadas. Por fim, a conscientização pode impulsionar a defesa por políticas de saúde mais abrangentes e eficazes, mobilizando apoio público e político para programas de prevenção, diagnóstico e tratamento.

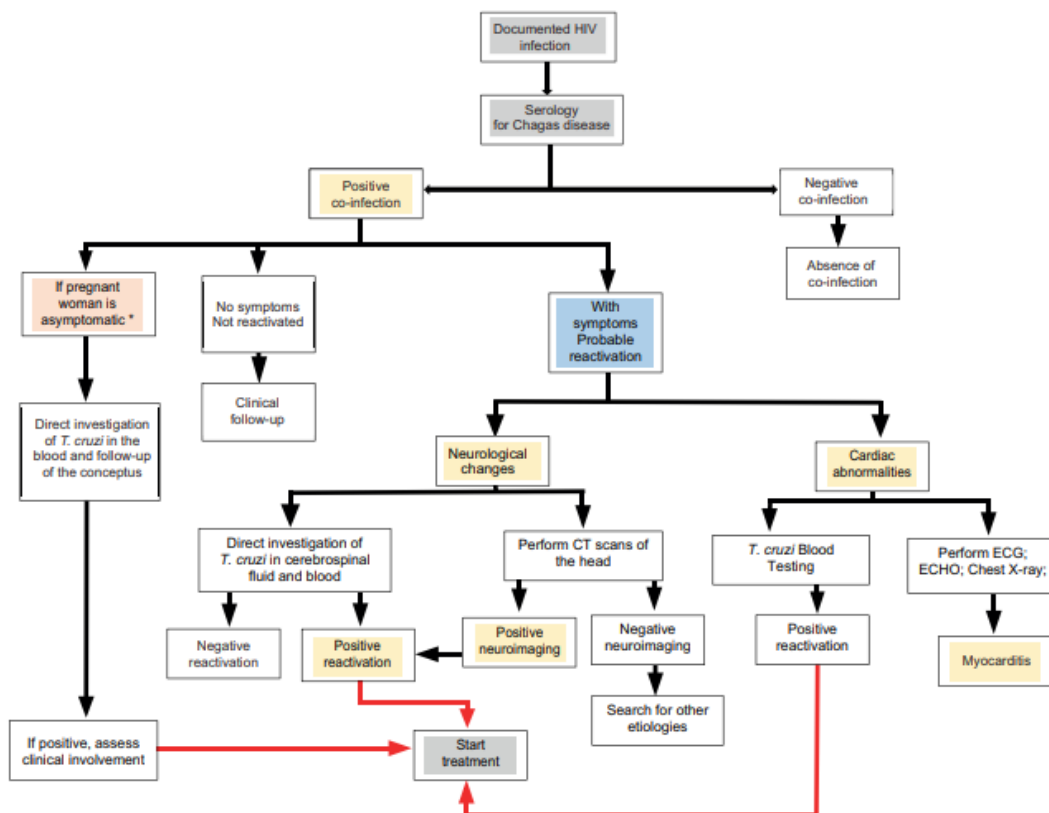
DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E PROFILAXIA:

O diagnóstico precoce e o tratamento da doença de Chagas em pacientes que possuem HIV são essenciais para o uso eficaz dos fármacos disponíveis. Atualmente, são utilizados dois medicamentos como forma de tratamento, sendo eles: nifurtimox e Benzonidazol, sendo medicamentos mais eficientes para a Doença de Chagas¹¹. No entanto, ambos os medicamentos apontam elevados

resultados no tratamento da fase aguda, porém sua efetividade na fase crônica demonstra resultados questionáveis, sendo essencial o empenho de produção de novos fármacos¹². A terapia antirretroviral parece desempenhar um papel crucial na prevenção de reativações e no controle de recaídas. Contudo, são necessárias mais pesquisas para reunir informações adicionais.

Devido à significativa parasitemia associada à fase aguda da doença de Chagas, a microscopia tradicional continua a ser a técnica de referência para detectar esta fase da doença, bem como para casos de reativação em indivíduos co-infectados com HIV ou outra imunossupressão. É importante notar que apesar dos resultados negativos dos estudos diretos sobre o parasita, permanece a possibilidade de reativação da doença de Chagas, o que justifica estudos repetidos. Portanto, é importante enfatizar a importância da PCR quantitativa (qPCR), um método complementar que apresenta desempenho superior na interpretação de resultados em comparação com outros métodos indiretos, como xenodiagnóstico e hemocultura.¹⁸ As diretrizes recomendadas para o manejo de casos de HIV/AIDS e *T. cruzi* são descritas destacando as condutas e os tratamentos indicados, assegurando um manejo mais eficiente da doença (Figura 4).

Figura 4- Fluxograma indicando o manejo de pacientes co-infectados



Fonte: Almeida et al.,2023.

A profilaxia desempenha um papel importante na prevenção da reativação da doença de Chagas em pacientes com HIV. A terapia antirretroviral (TAR) em si pode ser considerada uma forma de profilaxia, assim como tratamento da co-infecção, uma vez que promove controle da replicação viral e comprovadamente o aumento dos níveis de células T CD4, prevenindo as complicações da doença de Chagas, como sua reativação¹⁸. Além disso, em alguns casos, pode ser considerada a terapia profilática com benzonidazol ou nifurtimox em pacientes coinfectados com HIV que estão em risco aumentado de reativação da doença de Chagas devido à imunossupressão. Diante desse contexto, é imperativo realizar investimentos em pesquisa e desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e estratégias de prevenção para melhorar o manejo da coinfeção entre HIV e doença de Chagas.

PRÓXIMOS PASSOS

Como descrito aqui, ainda são necessárias muitas pesquisas para elucidar muitas temáticas, como por exemplo, o mecanismo molecular responsável pela interação do *T. cruzi* com o HIV, para uma melhor compreensão das alterações nas respostas imunes específicas ao parasita e no envolvimento da reativação ou progressão das complicações neurológicas da Doença de Chagas, para que, sabendo disso, novas abordagens para o tratamento da coinfeção além de estratégias de prevenção possam ser oferecidas. Ademais, como a Doença de Chagas afeta o SNC quando o paciente apresenta uma imunossupressão, levando a uma variedade de manifestações neurológicas, como febre, hipertensão intracraniana, cefaleia e convulsões³, uma vez que nos casos de coinfeção as manifestações neurológicas são mais recorrentes do que visto apenas na doença de Chagas.

CONCLUSÃO

Conforme relatado anteriormente, a reativação da Doença de Chagas e do HIV é um tópico recente que está ocorrendo com frequência nos pacientes que apresentam essas enfermidades. Contudo, essa interação demonstra um âmbito imunológico significativo entre ambas, onde as células T CD4 que são utilizadas, de certa forma, para combater a parasitemia não conseguem desenvolver seu papel pois o vírus diminuiu a sua produção. Ademais, não se sabe realmente como esse processo funciona, porém os estudos demonstram que a implantação de novas estratégias terapêuticas combinadas com o objetivo de combater as duas infecções é necessária.

Além disso, a população mais atingida são as que não possuem uma qualidade de vida adequada, ficando à mercê da sociedade gerando assim uma classificação de negligenciadas para ambas e acarretando problemas sociais e emocionais na vida dos pacientes. A colaboração da política pública e dos profissionais da saúde com esse grupo é essencial para a melhoria da qualidade de vida e a diminuição da coinfeção gerando assim um menor número de indivíduos acometidos a essas doenças.

Portanto, a reativação da doença de Chagas em associação com HIV exige uma atenção e um enfoque mais abrangente, tanto a parte clínica do paciente quanto as políticas de saúde pública, com o objetivo de enfrentar esse desafio da melhor forma possível e obtendo um resultado eficaz. O aprimoramento nas pesquisas e soluções para o melhor entendimento dessa relação irá beneficiar os pacientes no âmbito da saúde como no social.

REFERÊNCIAS

1. Hasslocher-Moreno AM, de Sousa AS, Xavier SS, Mendes F de SNS, Nunes EP, Grinsztejn BGJ, et al. Epidemiological-clinical profile and mortality in patient coinfectd with Trypanosoma cruzi/HIV: experience from a Brazilian reference center. Rev Soc Bras Med Trop. 2022;55.
2. Nolan MS, Hochberg NS. Chagas disease in HIV-infected patients: It's time to consider the diagnosis. Vol. 105, American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. American Society of Tropical Medicine and Hygiene; 2021. p. 545–6.
3. de Almeida EA, Mendes F de SNS, Júnior ANR, de Sousa AS, Pavan TBS, Mediano MFF, et al. Guidelines for Trypanosoma cruzi-HIV Co-infection and other Immunosuppressive Conditions: Diagnosis, Treatment, Monitoring, and Implementation from the International Network of Care and Studies – 2023. Vol. 56, Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Sociedade Brasileira de Medicina Tropical; 2023
4. Clark EH, Bern C. Chagas disease in people with hiv: A narrative review. Vol. 6, Tropical Medicine and Infectious Disease. MDPI; 2021.
5. Reimer-McAtee MJ, Mejia C, Clark T, Terle J, Pajuelo MJ, Cabeza J, et al. 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 Sep 1;105(3):643.
6. Fernandes HJ, Barbosa LO, MacHado TS, Campos JPR, Moura AS. Case Report: Meningoencephalitis caused by reactivation of chagas disease in patient without known immunosuppression. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2017;96(2):292–4.
7. Nolan MS, Hochberg NS. Chagas disease in HIV-infected patients: It's time to consider the diagnosis. Vol. 105, American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. American Society of Tropical Medicine and Hygiene; 2021. p. 545–6.

8. Marques AA, Hennington ÉA. As repercussões da Doença de Chagas no contexto de vida e trabalho de usuários de instituto de pesquisa. *Saúde em Debate*. 2017 Jun;41(spe2):215–24.
9. Luz PM, Spaeth H, Scott JA, Grinsztejn B, Veloso VG, Freedberg KA, et al. Variability in life expectancy among people with HIV in Brazil by gender and sexual orientation. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2024 Jan 1;28(1).
10. Field MC, Horn D, Fairlamb AH, Ferguson MAJ, Gray DW, Read KD, et al. Anti-trypanosomatid drug discovery: An ongoing challenge and a continuing need. Vol. 15, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Publishing Group; 2017. p. 217–31.
11. Salomon CJ. First century of Chagas' disease: An overview on novel approaches to nifurtimox and benznidazole delivery systems. Vol. 101, *Journal of Pharmaceutical Sciences*. John Wiley and Sons Inc.; 2012. p. 888–94.
12. Pérez-Molina JA. Management of trypanosoma cruzi coinfection in HIV-positive individuals outside endemic areas. Vol. 27, *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2014. p. 9–15.
13. Manual MSD Versão Saúde para a Família [Internet]. Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV); fev 2023 [citado 18 jun 2024]. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/casa/infecções/infecção-pelo-vírus-da-imunodeficiência-humana-hiv/infecção-pelo-vírus-da-imunodeficiência-humana-hiv>
14. Sadri Nahand J, Bokharaei-Salim F, Karimzadeh M, Moghoofei M, Karampoor S, Mirzaei HR, et al. MicroRNAs and exosomes: key players in HIV pathogenesis. Vol. 21, *HIV Medicine*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 246–78.
15. Marli A, Sartori C, Neto JE, Nunes EV, Almeida Braz LM, Caiaffa-Filho HH, et al. Trypanosoma cruzi Parasitemia in Chronic Chagas Disease: Comparison between Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Positive and HIV-Negative Patients [Internet]. Vol. 186, *The Journal of Infectious Diseases*. 1998. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article/186/6/872/2191402>
16. Medina-Rincón GJ, Gallo-Bernal S, Jiménez PA, Cruz-Saavedra L, Ramírez JD, Rodríguez MJ, et al. Molecular and clinical aspects of chronic manifestations in chagas disease: A state-of-the-art review. Vol. 10, *Pathogens*. MDPI; 2021.
17. Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligoj B, Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;46(1):5–14.
18. Barbosa E. et al. Parasite load evaluation by qPCR and blood culture in Chagas disease and HIV co-infected patients under antiretroviral therapy. *PLoS neglected tropical diseases*, v. 16, n. 3, p. e0010317–e0010317, 30 mar. 2022.

19. Romano PS, Cueto JA, Casassa AF, Vanrell MC, Gottlieb RA, Colombo MI. Molecular and cellular mechanisms involved in the *Trypanosoma cruzi*/host cell interplay. Vol. 64, *IUBMB Life*. 2012. p. 387–96.
20. Nagajyothi F, Machado FS, Burleigh BA, Jelicks LA, Scherer PE, Mukherjee S, et al. Mechanisms of *Trypanosoma cruzi* persistence in Chagas disease. Vol. 14, *Cellular Microbiology*. 2012. p. 634–43.
21. Ferreira D, Cortez M, Atayde VD, Yoshida N. Actin cytoskeleton-dependent and -independent host cell invasion by *Trypanosoma cruzi* is mediated by distinct parasite surface molecules. *Infect Immun*. 2006 Oct;74(10):5522–8.
22. Lattes R, Lasala MB. Chagas disease in the immunosuppressed patient. Vol. 20, *Clinical Microbiology and Infection*. Blackwell Publishing Ltd; 2014. p. 300–9
23. Chen B. Molecular Mechanism of HIV-1 Entry. Vol. 27, *Trends in Microbiology*. Elsevier Ltd; 2019. p. 878–91
24. Gerosa F, Paganin C, Peritt D, Paiola F, Scupoli MT, Aste-Amezaga M, et al. Interleukin-12 Primes Human CD4 and CD8 T Cell Clones for High Production of Both Interferon- γ and Interleukin-10. Vol. 9, *The Journal of Experimental Medicine*. 1996.
25. Favareto FB, REIS PG, AYO CM, OLIVEIRA DS DE, VISENTAINER JEL. PERFIL DE CITOCINAS SÉRICAS EM PACIENTES COM A DOENÇA DE CHAGAS CRÔNICA. In Instituto Multiprofissional de Ensino; 2023
26. Alfonzo MA, Diaz A, Siciliano L, López MG, Hung A, Garcia JF. Estado funcional dos linfócitos T CD4+ e CD8+ e seu papel na progressão lenta da infecção por HIV em pacientes pediátricos. *J Pediatr (Rio J)*. 2012 Mar;88(2):161–8.

