

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**Soroprevalência para anticorpos anti-*Trypanosoma cruzi* em pessoas vivendo com HIV-1 atendidas em um hospital público do Sul do Brasil e sua capacidade de reconhecer o triatomíneo vetor**

**Camila Costa Schramm**

Rio Grande, 2023

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Soroprevalência para anticorpos anti-*Trypanosoma cruzi* em pessoas vivendo com HIV-1 atendidas em um hospital público do Sul do Brasil e sua capacidade de reconhecer o triatomíneo vetor

Tese submetida ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor(a) em Ciências da Saúde.

**Orientanda:** Camila Costa Schramm

**Orientador:** Prof. Dr. Carlos James Scaini

Rio Grande, 2023

## Ficha Catalográfica

S377s Schramm, Camila Costa.

Soroprevalência para anticorpos anti-*Trypanosoma cruzi* em pessoas vivendo com HIV-1 atendidas em um hospital público do Sul do Brasil e sua capacidade de reconhecer o triatomíneo vetor / Camila Costa Schramm. – 2023.

84 f.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande – FURG, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Rio Grande/RS, 2023.

Orientador: Dr. Carlos James Scaini.

1. Doença de Chagas 2. Barbeiro 3. HIV 4. Coinfecção I. Scaini, Carlos James II. Título.

CDU 616.937

Catálogo na Fonte: Bibliotecário José Paulo dos Santos CRB 10/2344

## **Camila Costa Schramm**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Soroprevalência para anticorpos anti-*Trypanosoma cruzi* em pessoas vivendo com HIV-1 atendidas em um hospital público do Sul do Brasil e sua capacidade de reconhecer o triatomíneo vetor

### **Banca Examinadora**

Prof<sup>a</sup>. Dra. Micaele Quintana de Moura - IFSUL

Prof<sup>a</sup>. Dra. Vanusa Pousada Da Hora - FURG

Prof<sup>a</sup>. Dra. Luciana Farias da Costa de Avila- FURG

Prof<sup>a</sup>. Dra. Daniela Fernandes Ramos Soares (Suplente) – FURG

Orientadora: Prof. Dr. Carlos James Scaini (Presidente) – FURG

## AGRADECIMENTOS

*Primeiramente a Deus pela vida e por ter saúde para realizar mais esse sonho.*

A minha mãe, por sempre me incentivar a estudar e torcer por mim e ao Vitor por estar sempre ao meu lado me apoiando, por toda a paciência e por ser esse companheiro de vida, meus amores, dedico essa tese a vocês.

Ao meu orientador Professor Dr. Carlos James Scaini, meu agradecimento pela oportunidade, confiança, compreensão e incentivo. Aos técnicos do laboratório Lourdes e Gabriel, por toda ajuda e companhia. As minhas colegas que viraram amigas queridas Priscila, Muna e Gabriela, por toda a ajuda com a coleta e processamento de dados e também pelo apoio e conversas nos dias difíceis. A minha amiga Silvia, que mesmo de longe se manteve presente e me incentivando, obrigada pela amizade.

À Profa. Dra. Jussara Maria Silveira, Profa. Dra. Rossana Patricia Basso, Dra. Luisa Dias da Mota, Dra. Luciana Farias da Costa de Avila, Msc. Joice Simionato Vettorello, Esp. Maíba Mikhael Nader pela colaboração fundamental para a realização deste trabalho. Ao Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Jr. FURG-EBSERH por ser possível a realização deste estudo, em especial à toda equipe do Serviço de Atendimento Especializado em Infectologia e ao Laboratório de Apoio Diagnóstico em Infectologia (Ladi). Agradeço aos médicos, as técnicas, as secretárias Adriana e Iasana e a toda equipe de serviços gerais pelo acolhimento e disponibilidade. Lembrando ainda de todos os pacientes que se disponibilizaram a participar deste estudo. Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Rio Grande (FURG) e a CAPES que possibilitaram a realização do projeto. Em especial ao Prof. Dr. Fred Luciano Neves Santos e a doutoranda Emily Ferreira dos Santos do Laboratório Avançado de Saúde Pública – LASP do Instituto Gonçalo Moniz - Fiocruz/BA pela parceria e ajuda. E ainda, aos demais colegas Carol, Victória e Débora pelo companheirismo durante essa jornada. E a querida secretária Simone, sempre disposta a ajudar e ágil no seu atendimento.

A todos vocês, obrigada por fazerem parte deste trabalho e da minha vida.

*“Embora ninguém possa voltar atrás e fazer um novo começo, qualquer um pode  
começar agora e fazer um novo fim”*

(Chico Xavier)

**SCHRAMM, Camila Costa. Soroprevalência para anticorpos para anti-*Trypanosoma cruzi* em pessoas vivendo com HIV-1 atendidas em um hospital público do Sul do Brasil e sua capacidade de reconhecer o triatomíneo vetor. 2023. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande. Orientador: Prof. Dr. Carlos James Scaini.**

## RESUMO

A coinfeção por *Trypanosoma cruzi* e HIV-1 representa um importante problema de saúde pública, devido a sobreposição da distribuição geográfica de ambas e pela gravidade da reativação da doença de Chagas (DC) em pessoas com HIV imunocomprometidas. Este estudo teve como objetivo determinar a soroprevalência para anticorpos anti-*T. cruzi* em pessoas vivendo com HIV-1, atendidas em um hospital público da região sul do Rio Grande do Sul, Brasil, bem como verificar sua capacidade em reconhecer o vetor de *T. cruzi*. Um questionário epidemiológico estruturado foi aplicado em 750 pessoas vivendo com HIV-1, sendo que em 546 pessoas foi realizada pesquisa de anticorpos IgG anti-*T. cruzi* pelo ensaio imunoenzimático (ELISA) indireto *in house*, utilizando separadamente os antígenos recombinantes quiméricos IBMP-8.1, IBMP-8.2, IBMP-8.3 e IBMP-8.4. Para confirmação dos resultados, foram utilizados dois testes de ELISA indiretos comerciais, com antígenos recombinantes e/ou lisados de *T. cruzi*. A taxa de soroprevalência para anticorpos anti-*T. cruzi* foi de 0,2% (1/546), sendo que apenas um paciente foi soropositivo no ELISA *in house* usando os antígenos recombinantes. Esse resultado foi confirmado pelos testes comerciais. Além disso, em mais nenhum paciente foi verificada soropositividade pelos dois testes comerciais. Para investigar se os pacientes reconheciam o triatomíneo vetor de *T. cruzi*, foi apresentado a cada entrevistado um mostruário com imagens de triatomíneos, a seguir foi avaliado se sabiam reconhecer os insetos. Dos 750 pacientes, 492 responderam essas questões, e desses, 26% (128) citaram corretamente que as ilustrações tratavam-se do vetor de *T. cruzi* (“barbeiro” ou “chupão”). Quanto as variáveis sócio demográficas, pessoas do sexo masculino, com renda familiar acima de um salário mínimo, escolaridade superior a oito anos e residentes dos municípios de Canguçu, Herval e Piratini apresentaram mais chance de reconhecer o vetor. Porém, residentes da área urbana tinham menos chance de reconhecer o triatomíneo do que os moradores da área rural. Conclui-se que apesar da baixa soroprevalência para anticorpos anti-*T. cruzi* em pessoas que vivem com HIV-1 é fundamental a identificação da coinfeção por *T. cruzi*/HIV-1 diante da gravidade de uma possível reativação da DC. Ainda, ressalta-se a preocupação da frequência baixa para o reconhecimento do vetor de *T. cruzi* nessa população, sendo necessário uma maior atenção por meios de programas ou ações que visam informar a população sobre a DC e seu vetor nas áreas endêmicas do Sul do Rio Grande do Sul.

**Palavras chave:** Doença de Chagas; Barbeiro; HIV; Coinfeção.

## ABSTRACT

Co-infection by *Trypanosoma cruzi* and HIV-1 represents an important public health problem due to the overlapping geographic distribution of both and the severity of Chagas disease (CD) reactivation in immunocompromised HIV-infected individuals. This study aimed to determine the seroprevalence of anti-*T. cruzi* among people living with HIV-1 treated in a public hospital in the southern region of Rio Grande do Sul, Brazil, as well as to verify their ability to recognize the *T. cruzi* vector. A structured epidemiologic questionnaire was applied to 750 people living with HIV-1, and 546 people were tested for IgG anti-*T. cruzi* by the in-house indirect enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), using separately the chimeric recombinant antigens IBMP-8.1, IBMP-8.2, IBMP-8.3, and IBMP-8.4. Two commercial indirect ELISA tests using recombinant antigens and/or *T. cruzi* lysates were used to confirm the results. The seroprevalence rate for anti-*T. cruzi* was 0.2% (1/546), with only one patient seropositive in the in-house ELISA using recombinant antigens. This result was confirmed by commercial tests. In addition, no other patient was found to be seropositive by the two commercial tests. To investigate whether the patients recognized the triatomine vector of *T. cruzi*, each respondent was presented with a sample of triatomine images and then assessed on their ability to recognize the insects. Of the 750 patients, 492 answered these questions, and of these, 26% (128) correctly indicated that the illustrations were about the *T. cruzi* vector ("kissing bugs"). In terms of socio-demographic variables, men, those with a family income above the minimum wage, those with more than eight years of education and residents of the municipalities of Canguçu, Herval and Piratini were more likely to recognize the vector. However, urban residents were less likely to recognize the triatomine bug than rural people. It is concluded that despite the low seroprevalence for anti-*T. cruzi* antibodies in people living with HIV-1, it is essential to identify *T. cruzi*/HIV-1 co-infection given the severity of possible CD reactivation. Furthermore, it highlights the concern about the low frequency of recognition of the *T. cruzi* vector in this population, which requires greater attention through programs or actions aimed at informing the population about CD and its vector in endemic areas of the southern Rio Grande do Sul.

Keywords: Chagas disease; "kissing bugs"; HIV; Coinfection.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Estudos de soroprevalência para anticorpos da classe IgG anti- <i>Trypanosoma cruzi</i> em pessoas que vivem com HIV imigrantes da América Latina .....	23
<b>Tabela 2</b>	Estudos de soroprevalência para anticorpos da classe IgG anti- <i>Trypanosoma cruzi</i> em pessoas que vivem com HIV e que residem da América Latina.....	24
<b>Tabela 3</b>	Resultados referentes aos fatores sócio demográficos, tempo de diagnóstico da infecção por HIV-1, carga viral e contagem de linfócitos T CD4+ relacionados à soropositividade para anticorpos anti- <i>Trypanosoma cruzi</i> em pessoas atendidas em um hospital público do sul do Rio Grande do Sul, Brasil (n=546).....	58
<b>Tabela 4</b>	Resultados da pesquisa de anticorpos anti- <i>Trypanosoma cruzi</i> em pessoas que vivem com HIV-1 que apresentaram soropositividade ou resultado indeterminado em pelo menos um teste sorológico (n=6).....	59
<b>Tabela 5</b>	Relação entre as características sócio demográficas de pessoas vivendo com HIV-1 atendidas em um hospital de referência da região sul do Rio Grande do Sul e sua capacidade de reconhecer o vetor de <i>Trypanosoma cruzi</i> (n=492).....	74

## LISTA DE ABREVIATURAS

Aids - Síndrome da imunodeficiência adquirida  
ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
BA - Bahia  
CMIA - Imunoensaio quimioluminescente de micropartículas  
DC - Doença de Chagas  
DNT- Doença tropical negligenciada  
EAE - Extrato alcalino de epimastigota de *Trypanosoma cruzi*  
EBSERH - Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares  
ELISA - Ensaio de imunoabsorção enzimática  
RFC - Reação de fixação de complemento  
Fiocruz - Fundação Oswaldo Cruz  
FURG - Universidade Federal do Rio Grande  
HAI - Hemaglutinação Indireta  
HIV - Vírus da imunodeficiência humana  
HIV-1 - Vírus da imunodeficiência humana do tipo 1  
HU-FURG - Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Jr.  
IFI - Imunofluorescência indireta  
IgG - Imunoglobulina da classe G  
IgM - Imunoglobulina da classe M  
IR - índice de reatividade  
Ladi - Laboratório de Apoio Diagnóstico em Infectologia  
MG - Minas Gerais  
OMS - Organização Mundial da Saúde  
OPAS - Organização Pan-Americana de Saúde  
OR - Razão de Odds  
PaGIA - Imunoensaio de partículas em gel  
PCDCh - Programa de Controle da Doença de Chagas  
qPCR - Reação em cadeia da polimerase quantitativa  
RNM - Ressonância Nuclear Magnética  
RS - Rio Grande do Sul  
SAE Infectologia - Serviço de Atendimento Especializado em Infectologia  
SNC - Sistema nervoso central

SUCAM - Superintendência de campanhas de saúde pública

SUS - Sistema único de saúde

TARV - Terapia antirretroviral

TESA-Blot - imunoblotting usando antígeno excretado e secretado de tripomastigotas

TC - Tomografia computadorizada

UBS - Unidade básica de saúde

## SUMÁRIO

<b>1 – INTRODUÇÃO</b> .....	12
<b>2 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	14
2.1 Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana no Brasil .....	14
2.2 Doença de Chagas .....	15
2.2.1 <i>Trypanosoma cruzi</i> – hospedeiros e modos de transmissão.....	15
2.2.2 Manifestações clínicas da doença de Chagas .....	18
2.2.3 Reativação da doença de Chagas em pessoas vivendo com HIV	19
2.2.4 Diagnóstico laboratorial da doença de Chagas crônica .....	21
<b>3 – OBJETIVOS</b> .....	25
3.1 Objetivo Geral .....	25
3.2 Objetivos Específicos .....	25
<b>4 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	26
<b>5 – MANUSCRITO I</b> .....	42
<b>6 – MANUSCRITO II</b> .....	59
<b>7 – CONCLUSÕES GERAIS</b> .....	74
<b>8 – APÊNDICES</b> .....	75
8.1 APÊNDICE I.....	75
8.2 APÊNDICE II.....	76
8.3 APÊNDICE III.....	82

## 1 – INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DC) ou tripanossomíase americana, é uma doença parasitária sistêmica causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* (WHO, 2023). A DC está inserida no grupo de doenças tropicais negligenciadas da Organização Mundial da Saúde (OMS), apresentando elevada prevalência e morbimortalidade, perpetuando um ciclo crítico de pobreza. Nas últimas décadas, o padrão epidemiológico da DC passou de uma doença rural para uma doença predominantemente urbana, principalmente devido à mobilidade da população e urbanização (Brasil, 2022a). Em 2019, seguindo a decisão da 72ª Assembleia Mundial da Saúde foi instituído o Dia Mundial da Doença de Chagas, comemorado em 14 de abril, data em que Carlos Chagas identificou o primeiro caso humano de DC, visando estimular a conscientização sobre a importância dessa parasitose que permanece negligenciada depois de mais de 100 anos da sua descoberta (Kropf & Lima, 2022).

A DC continua sendo um importante problema de saúde pública nas Américas, onde é endêmica em 21 países, acometendo mais de 6 milhões de pessoas, com uma incidência anual de 30 mil casos e aproximadamente 70 milhões de pessoas vivem em áreas de risco (OPAS, 2022). Essa doença é causa de elevada taxa de mortalidade, representando uma das quatro principais causas de óbito entre as doenças infecto parasitárias (Martins-Melo *et al.*, 2016). Nos últimos 10 anos, foram registrados em média 4 mil óbitos por ano, tendo como causa básica a DC (OPAS, 2022). Estima-se a ocorrência de mais 300 mil casos de DC em países não endêmicos, como os Estados Unidos, Canadá, Espanha, Itália, Japão e Austrália, decorrentes da migração de pessoas infectadas (Nolan & Hochberg, 2021).

O perfil típico do paciente com DC mudou devido ao aumento da idade e as comorbidades associadas que impactam a saúde de pessoas com DC crônica (Pérez-Molina & Molina, 2018). Entre as comorbidades, destaca-se a coinfeção por *T. cruzi* e pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), devido a atual sobreposição da distribuição geográfica de ambas e da gravidade da reativação da DC em pessoas vivendo com HIV imunocomprometidas (NIH,

2023). A reativação da DC nesses pacientes é condição definidora de síndrome da imunodeficiência adquirida (aids), sendo o protozoário *T. cruzi* considerado um parasito oportunista nesses pacientes (Brasil, 2022c).

As diretrizes brasileiras de diagnóstico da DC recomendam a triagem para infecção por *T. cruzi* em pessoas que vivem com HIV (Brasil, 2022b). Nas áreas endêmicas da América Latina, a taxa de coinfeção por *T. cruzi*/HIV é estimada entre 0,5% a 27,6% (Almeida *et al.*, 2010; Stauffert *et al.*, 2015; Benchetrit *et al.*, 2016; Reimer-Mcatee *et al.*, 2021; Hasslocher-Moreno *et al.*, 2022; Kesper *et al.*, 2023). Entretanto existem resultados discrepantes provavelmente devido ao emprego de preparações antigênicas com antígeno total de *T. cruzi* nos testes de imunodiagnóstico, que geram reatividade cruzada com outros parasitos, em especial, com espécies de *Leishmania* (Caballeiro *et al.*, 2019; Daltro *et al.*, 2019; Kesper *et al.*, 2021).

O estado do Rio Grande do Sul apresenta um dos principais coeficientes de mortalidade por aids do país (2011 a 2021), e o município do Rio Grande situado na região sul do Estado ocupa a terceira posição entre os municípios com 100 mil habitantes no *ranking* do índice composto (2017 a 2021) (Brasil, 2022b). Além disso, nesse Estado é observado um padrão epidemiológico particular, onde o HIV-1 subtipo C é mais circulante (Soares *et al.*, 2003), enquanto que no Brasil o subtipo B é mais prevalente (Souto *et al.*, 2021). Assim, torna-se importante conhecer a soroprevalência para anticorpos anti-*T. cruzi* em pessoas vivendo com HIV-1, atendidas em um hospital de referência para o diagnóstico e tratamento de HIV/aids no extremo sul do Brasil, região endêmica de DC (Bianchi *et al.*, 2021a, 2021b).

## 2 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana no Brasil

O início da pandemia da aids ocorreu na década de 1980, desde então, 84,2 milhões de pessoas foram infectadas pelo HIV e 40,1 milhões de pessoas morreram por doenças relacionadas à aids (UNAIDS, 2021). Esse vírus pode infectar linfócitos T, macrófagos, eosinófilos, células dendríticas e micróglias do sistema nervoso central (SNC), pela capacidade das glicoproteínas de envelope do HIV (gp120 e gp41) em se ligarem aos receptores CD4 e aos correceptores de quimiocinas CCR5 e CXCR4 dessas células. Após a fusão vírus-célula, a partícula viral é internalizada. O ciclo replicativo desse vírus pode ser dividido nas fases precoce e tardia. A fase precoce inicia com o reconhecimento da célula alvo pelo vírus maduro e envolve os processos que levam à integração do cDNA genômico no cromossomo da célula hospedeira. A fase tardia envolve expressão do genoma pró-viral e processos que incluem a formação e maturação de novas partículas virais (Turner & Summers, 1999; Simon *et al.*, 2006).

No Brasil, foi identificado mais de um milhão de casos de aids. O número anual de casos vem reduzindo, passando de 22,5 em 2011 para 16,5 casos em 2021, por 100 mil habitantes (Brasil, 2022b). O *ranking* das taxas de diagnóstico de aids no Brasil mostra que em 2021, os estados do Amazonas, Roraima, Amapá, Pará e Rio Grande do Sul apresentaram as taxas mais elevadas, com 39,7, 29,3, 25,1, 24,3 e 24,3 casos por 100 mil habitantes, respectivamente. Já, em relação ao *ranking* dos municípios com mais de 100 mil habitantes, segundo o índice composto de diagnóstico de aids, quatro municípios do Rio Grande do Sul (Porto Alegre, Viamão, Rio Grande, São Leopoldo) ocupam as 10 primeiras posições (2017 a 2021) (Brasil, 2021).

A epidemia da aids encontra-se em processo de estabilização no país, mesmo com valores elevados (Brasil, 2021), devido à implementação da universalização da terapia antirretroviral (TARV) e à realização de testes de diagnóstico da infecção por HIV (Monteiro *et al.*, 2019). Desse modo, o controle está relacionado ao diagnóstico e à administração de TARV (Silva *et al.*, 2015).

Assim, o abandono do tratamento favorece a progressão para a aids e aumenta a chance de ocorrência de infecções oportunistas (Romeu *et al.*, 2012).

O principal agente etiológico da pandemia da aids é o HIV tipo 1 (HIV-1), grupo M. Esse vírus é membro do gênero *Lentivirus* da família Retroviridae e infecta preferencialmente linfócitos T CD4+, além de macrófagos teciduais e células da micróglia do sistema nervoso central (SNC) (Ferguson *et al.*, 2002). Esse vírus apresenta uma importante diversidade genética com subtipos (A-D, F-H, J e K), sub-subtipos (A1–A5, F1–F2), formas recombinantes circulantes e formas recombinantes únicas (Alves *et al.*, 2019). No Brasil, o HIV-1 subtipo B é o mais prevalente, porém o subtipo C é mais circulante no sul do país (Almeida *et al.*, 2012; Gräf & Pinto, 2013; Junqueira & Almeida, 2016). Vale ressaltar que esse subtipo pode atingir cargas virais semelhantes ao subtipo B, porém determina períodos assintomáticos mais longos nos pacientes, aumentando a chance de transmissão (Souto *et al.*, 2021). Assim, torna-se importante a realização de estudo na região sul do Brasil, que apresenta um padrão epidemiológico distinto, com prevalência relevante do HIV-1 subtipo C.

## **2.2 Doença de Chagas**

### **2.2.1 *Trypanosoma cruzi* – hospedeiros e modos de transmissão**

A descoberta da doença de Chagas (DC), em 1909, pelo pesquisador Carlos Chagas foi um marco na história da ciência brasileira (CHAGAS, 1909). Pela primeira vez, um único pesquisador descobriu a doença, identificou o agente etiológico e seu vetor, além de descrever os ciclos doméstico e silvestre do parasito (Coura, 1999; Kropf, 2009).

O protozoário *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico da DC ou tripanossomíase americana, pertence ao filo Euglenozoa, classe Kinetoplastea, ordem Kinetoplastida e a família Trypanosomatidae (Moretti *et al.*, 2019). Esse protozoário apresenta alta diversidade genética e fenotípica, sendo classificado em seis clados próximos (TcI a TcVI). Essa diversidade está relacionada à distribuição geográfica, patogênese, características clínicas e resposta terapêutica (Zingales *et al.*, 2012).

*Trypanosoma cruzi* tem como hospedeiros vertebrados diversas ordens de mamíferos e como hospedeiros invertebrados insetos hemípteros da família Reduviidae e subfamília Triatominae. A medida em que os humanos interferiram no ecossistema, que mantinha o protozoário entre os reservatórios e vetores, por meio do desmatamento, caça de animais e novas práticas agrícolas, ocorreu o fenômeno *spillover*, ou seja, quando um microrganismo consegue se adaptar e migrar de uma espécie de hospedeiro para outra, como a inclusão acidental dos humanos no ciclo de transmissão do parasito (Guhl *et al.*, 2000; Guhl & Ramírez, 2021).

O protozoário *T. cruzi* apresenta as formas evolutivas, tripomastigotas, amastigotas e epimastigotas. A transmissão vetorial ocorre quando as formas infectantes de *T. cruzi*, os tripomastigotas metacíclicos, que são liberadas nas fezes pelo vetor durante o repasto sanguíneo invadem o hospedeiro através de portas de entrada como a lesão provocada pela picada ou mucosas e penetram nas células circundantes. Após, invadem células sanguíneas do hospedeiro no sítio de inoculação, os tripomastigotas metacíclicos encontram-se contidos no interior de um vacúolo parasitóforo, de onde evadem e transformam-se em amastigotas e multiplicam-se no citosol. Posteriormente, após a divisão binária, os amastigotas diferenciam-se novamente em tripomastigotas móveis que são liberados após a lise celular na corrente sanguínea e linfática. Esses podem infectar células vizinhas, migrar para diferentes tecidos ou serem ingeridos por um inseto vetor (Dvorak & Hyde, 1973; Moretti *et al.*, 2019).

No Brasil, até o ano de 1950, a DC era considerada endêmica da zona rural, encontrada em áreas de fragilidade social, prevalecendo a transmissão vetorial. O processo de industrialização do país e migração de trabalhadores rurais para centros urbanos favoreceu o estabelecimento da DC em áreas urbanas (Coura & Dias, 2009). A dispersão da DC no Brasil guardou relação direta com a presença das principais espécies de triatomíneos domiciliares: *Triatoma infestans*, *T. sordida*, *T. brasiliensis*, *T. pseudomaculata* e *Panstrongylus megistus* (Vinhaes & Dias, 2000). Na década de 1970, foi estruturado o “Programa de Controle da Doença de Chagas” em âmbito

nacional, na qual previa o controle regular dos hospedeiros intermediários (triatomíneos) domiciliados do *Trypanosoma cruzi*, por meio da utilização de inseticidas de poder residual (Dias, 1987; Dias *et al.*, 2016). No ano de 2006, o Brasil recebeu a certificação internacional de eliminação da transmissão pelo *T. infestans*, conferida pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS, 2006).

Na última década, em alguns municípios da região sul do Rio Grande do Sul (Canguçu, Piratini, Santana da Boa Vista e Pinheiro Machado) foram identificados focos de triatomíneos em domicílios e peridomicílios da área rural (Priotto *et al.*, 2014). Assim, ainda existem desafios, como a domiciliação de espécies de triatomíneos silvestres (Bianchi *et al.*, 2021) e a redução da preocupação política com a doença e o enfraquecimento do programa de controle (Corassa *et al.*, 2016).

O protozoário *T. cruzi* pode ser transmitido por outras vias além da disseminação vetorial. Com o controle da transmissão vetorial no Brasil pelo seu principal vetor, o triatomíneo *Triatoma infestans*, a transmissão oral de *T. cruzi* ampliou a sua relevância epidemiológica, o parasito pode ser transmitido pelo consumo de alimentos e sucos contaminados por fezes de triatomíneos, contendo tripomastigotas metacíclicos. Os casos foram relacionados ao consumo de alimentos contaminados com *T. cruzi*, entre eles: açai, bacaba, jaci, caldo de cana e palmito de babaçú (Villa *et al.*, 2013; Brasil, 2015). Outro modo de transmissão é por via transfusional, porém no Brasil a DC faz parte da lista de doenças analisadas na triagem sorológica para a doação de sangue, sendo obrigatória a realização de testes em todas as doações de sangue, minimizando esse tipo de transmissão (Dias, 2006; Brasil, 2015).

Em relação a infecção congênita, estudos realizados no Brasil mostram que a frequência da DC em gestantes varia de 0,1% a 0,5% (Figueiró-Filho *et al.*, 2007; Gontijo *et al.*, 2009; Gomes *et al.*, 2009; Nobre *et al.*, 2021). Também, menos frequente, são as infecções por acidentes em diferentes contextos: em laboratórios de triatomíneos, na captura do vetor em áreas endêmicas, experimentação com mamíferos infectados, no manuseio de culturas, na

produção de aerossóis e na coleta de sangue a partir de pessoas com infecção aguda (Dias *et al.*, 2016).

### **2.2.2 Manifestações clínicas da doença de Chagas**

A infecção aguda pode ocorrer em qualquer idade do paciente e é geralmente assintomática. Os sintomas da fase aguda variam conforme a forma de infecção, na transmissão vetorial o paciente pode apresentar lesão cutânea (chagoma) ou edema palpebral (sinal de Romanã). Também pode manifestar febre persistente, fadiga, linfadenopatia, hepatomegalia e esplenomegalia, em casos raros pode ocorrer miocardite ou meningoencefalite. Já na transmissão oral a pessoa infectada pode apresentar febre, vômito, edema periocular, dispneia, mialgia, prostração, tosse, esplenomegalia, hepatomegalia, dor no peito, dor abdominal e hemorragia digestiva (Perez-Molina & Molina, 2018). No final da fase aguda, 60 a 90 dias após a infecção, a parasitemia cai para níveis indetectáveis por microscopia e na ausência de tratamento anti-tripanosômico eficaz, a infecção por *T. cruzi* passa para a fase crônica (Rassi *et al.*, 2010).

A maioria dos pacientes com infecção crônica por *T. cruzi* não apresenta sinais ou sintomas clínicos e é considerada portadora da forma indeterminada da doença. Essa forma é caracterizada por soropositividade para *T. cruzi*, ausência de sintomatologia de envolvimento cardíaco e digestivo, radiografia de tórax e eletrocardiograma normais, podendo perpetuar por toda a vida do paciente (Perez-Molina & Molina, 2018). Entretanto, aproximadamente 30 a 40% dos pacientes com infecção crônica podem desenvolver cardiomiopatias 10 a 30 anos após a infecção inicial (Rassi *et al.*, 2010). Em pacientes com cardiomiopatia mais avançada, entre os fatores de mau prognóstico estão incluídos insuficiência cardíaca congestiva, aneurisma ventricular e bloqueio cardíaco completo, que são associados à mortalidade (Perez-Molina & Molina, 2018). A doença digestiva chagásica é menos frequente do que a cardiomiopatia. Cerca de 10% dos pacientes com infecção crônica podem apresentar evidências de acometimento do aparelho digestivo, que pode evoluir para megacólon e/ou megaesôfago (SESPA, 2023).

Atualmente a DC consiste em uma condição infecciosa crônica, cuja lógica de enfrentamento exige uma resposta adequada a partir de redes de atenção à saúde do Sistema Único de Saúde (SUS), pois é evidenciada a vulnerabilidade de pessoas infetadas pelo *T. cruzi*, os quais não são reconhecidos facilmente pelo sistema de saúde. Assim, no ano de 2020, a DC crônica foi definida como uma doença de notificação compulsória no Brasil (Brasil, 2022a).

Vale ressaltar que a reativação da DC em pessoas vivendo com HIV, são geralmente produzidas pela reativação de uma infecção crônica prévia, até então oligossintomática ou assintomática. A reativação geralmente ocorre em indivíduos imunocomprometidos, devido a ineficiência da imunidade celular para controlar a infecção e apresenta-se como meningoencefalite e/ou miocardite aguda, embora os pacientes coinfectados possam desenvolver as manifestações cardíacas e gastrointestinais clássicas da DC crônica (Clark & Bern, 2021).

### **2.2.3 Reativação da doença de Chagas em pessoas vivendo com HIV**

A reativação da DC no contexto de imunossupressão em pessoas vivendo com HIV, consiste em importante problema de saúde pública (Dias *et al.*, 2016; Clark & Bern, 2021). Destaca-se uma elevada taxa (superior a 50%) de transmissão congênita em gestantes coinfectadas (HIV/*T. cruzi*), aconselhando um acompanhamento cuidadoso, com avaliação clínica e pesquisa direta periódica do parasito nessas mulheres (Dias *et al.*, 2016). Os primeiros casos de reativação da DC em pessoas que vivem com HIV foram registrados no final da década de 1980 e início da década de 1990 (Spina-França *et al.*, 1988; Livramento *et al.*, 1989; Ferreira *et al.*, 1991). Em 2004, a reativação da DC foi introduzida entre as doenças definidoras de aids (Ramos Jr, 2004).

A maioria dos casos de reativação da DC (75-90%) ocorre em pessoas que vivem com HIV, que apresentam contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 200/mm<sup>3</sup> ou mesmo abaixo de 100/mm<sup>3</sup> (Perez-Molina & Molina, 2018) e carga viral elevada (Almeida *et al.*, 2010; Dias *et al.*, 2016), com envolvimento do

SNC, como lesões nodulares (frequentemente chamadas de chagomas) compreendendo macrófagos, neutrófilos, micróglia, astrócitos e linfócitos ou como meningoencefalite necro-hemorrágica grave (Clark & Bern, 2021). Também pode ser observado envolvimento cardíaco (10-55%) como miocardite, derrame pericárdico ou agravamento de cardiomiopatia prévia (Cordova *et al.*, 2008; Diaz-Granados *et al.*, 2009; Perez-Molina & Molina, 2018).

As manifestações clínicas mais frequentes de reativação são febre, paniculite, miocardite, meningoencefalite, acidente vascular cerebral e sintomas como anorexia, mialgia, mal-estar ou diarreia (Dias *et al.*, 2016). Os casos de reativação da DC são aqueles que apresentam diagnóstico definitivo de infecção por *T. cruzi* pelo exame parasitológico, por meio de pesquisa direta no sangue ou em fluidos corporais (líquidos cefalorraquidiano, pericárdico ou peritoneal), associados à meningoencefalite e/ou miocardite. Nos casos de meningoencefalite observa-se imagem de lesão cerebral com efeito de massa por ressonância nuclear magnética (RNM) ou tomografia computadorizada (TC), e nos casos de miocardite aguda verifica-se arritmias e/ou insuficiência cardíaca diagnosticadas por meio de eletrocardiografia e ecocardiografia (Dias *et al.*, 2016). A reação em cadeia da polimerase quantitativa (qPCR) de sangue periférico é uma ferramenta promissora para quantificar e monitorar a carga parasitária de *T. cruzi* em casos de imunossupressão (Marcon *et al.*, 2022; Suárez *et al.*, 2022).

A taxa de letalidade da reativação da DC é alta (80-100%) nos pacientes coinfectados por *T. cruzi*/HIV-1, imunocomprometidos, sem diagnóstico precoce e/ou com tratamento tardio. Entretanto essa taxa pode diminuir para 20%, quando realizado o tratamento com benznidazol dentro dos primeiros 30 dias. O fármaco nifurtimox que pode ser utilizado como alternativa em casos de intolerância ou que não respondam ao tratamento com benznidazol (Brasil, 2018; SESPA, 2023).

No Brasil é recomendada a realização da pesquisa de anticorpos anti-*T. cruzi* em pessoas que vivem com HIV-1, para realizar o tratamento e diminuir o risco da ocorrência de reativação da DC (Dias *et al.*, 2016; Brasil, 2018). No

entanto, recursos limitados impedem a implementação dessa recomendação em larga escala, prejudicando o rastreamento de pessoas com DC crônica em pessoas em risco (Stauffert *et al.*, 2015; Clark & Bern, 2021).

#### **2.2.4 Diagnóstico laboratorial da doença de Chagas crônica**

Na fase inicial ou chamada fase aguda da infecção, o parasito pode ser facilmente detectado em esfregaços de sangue devido aos elevados níveis de parasitemia. Nas infecções crônicas, a quantidade de parasitos é baixa e o diagnóstico da DC requer a utilização de métodos de detecção antígeno-anticorpo, que são realizados por técnicas imunológicas. Até o momento não existe um método padrão-ouro para o diagnóstico da DC crônica (Whitman *et al.*, 2019; Forsyth *et al.*, 2021).

O diagnóstico da DC crônica baseia-se na pesquisa de anticorpos (IgG total) anti-*T. cruzi*. De acordo com a Nota Técnica NE 03/06, emitida pelo Ministério da Saúde do Brasil, os métodos de diagnóstico devem apresentar sensibilidade e especificidade igual ou superior a 99% e 97%, respectivamente (Brasil, 2006; Brasil, 2013a; Dias *et al.*, 2016). Assim, o diagnóstico da DC crônica deve ser baseado na concordância entre os resultados de dois métodos sorológicos distintos, tais como o ensaio imunoenzimático (ELISA), hemaglutinação indireta (HAI) ou imunofluorescência indireta (IFI). Se os resultados de dois exames forem conflitantes, um terceiro teste, deve ser usado (Dias *et al.*, 2016). Dois testes de diferentes plataformas também são recomendados pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) para diagnóstico de DC crônica, sendo importante a utilização de diferentes preparações antigênicas, como os antígenos recombinantes para aumentar a especificidade (OPAS, 2019), pois no Brasil testes de triagem utilizam como antígeno o lisado total de *T. cruzi* (Dias *et al.*, 2016).

Segundo as diretrizes da OPAS, em estudos de soroprevalência pode ser usado apenas um método imunológico (ELISA ou imunocromatografia - ICT) para reduzir custos e melhorar a acessibilidade dos pacientes (OPAS, 2018). Entretanto essa recomendação é controversa, visto que a maioria dos testes sorológicos oferece alta sensibilidade, mas baixa especificidade e

portanto, o uso de dois testes sorológicos usando diferentes antígenos é recomendado para melhorar a especificidade (Norman *et al.*, 2019).

Estudos realizados na Espanha e Itália com imigrantes da América Latina mostraram variação na soroprevalência para anticorpos anti-*T. cruzi* em pessoas vivendo com HIV-1 de 1,9% a 3,9, utilizando diferentes métodos e/ou antígenos para o diagnóstico (Llenas-García *et al.*, 2012; Salvador *et al.*, 2013; Rodari *et al.*, 2022) (**Tabela 1**).

**Tabela 1** - Estudos de soroprevalência para anticorpos da classe IgG anti-*Trypanosoma cruzi* em pessoas que vivem com HIV imigrantes da América Latina.

População N	Método de diagnóstico	Positivo	Autores
19	PaGIA (ID-Chagas antibody test, DiaMed, Suíça) com peptídeos sintéticos: Ag2, TcD, TcE / ELISA (Ortho-Clinical Diagnostics®, EUA), Antígeno total Confirmatório: IFI	10,5%	Rodriguez-Guardado <i>et al.</i> , (2011)
155	ICT (OnSite Chagas Ab Combo Rapid, EUA / Test, CTK BioTech EUA) Confirmatório: ELISA, IFI	1,9%	Llenas-García <i>et al.</i> , (2012)
126	ELISA recombinante (BioLlisa Chagas, Espanha) / ELISA antígeno total (Ortho <i>T. cruzi</i> ELISA, Johnson & Johnson, EUA)	3,9%	Salvador <i>et al.</i> , (2013)
389	ELISA recombinante k180-1 (BioELISA Chagas, Espanha) / ELISA antígeno total de cepas Mn e Tulahuén (BioELISA Chagas III, Ingeniería Genética, Chile) Amostras positivas nos dois testes de ELISA  Confirmatório: CLIA antígeno ES (Chagas VirClia IgG + IgM Monotest, Vircell, Espanha)	0,51%  1,29%	Rodari <i>et al.</i> , (2022)

PaGIA: imunoenensaio de partículas em gel; ELISA: Ensaio imunoenzimático; ICT: Imunocromatografia; IFI: Imunofluorescência indireta; CLIA: quimiluminescência.

Em relação à soroprevalência em pessoas que vivem com HIV e residem em países da América Latina, também foi observada variação nas taxas e, do mesmo modo, foram utilizados métodos e/ou antígenos diferentes. Na Argentina e Bolívia foi observada soroprevalência de 2,9% (Benchetrit *et al.*, 2016) e 27,6% (Reimer-Mcatee *et al.*, 2021), respectivamente. No Brasil, Almeida *et al.*, (2010) e Kesper *et al.*, (2023) mostraram soroprevalência entre

0,83% e 1,3% em São Paulo. Já no Rio de Janeiro, um estudo envolvendo pacientes com DC, mostrou coinfeção de *T. cruzi*/HIV em 0,5% dos pacientes examinados (Hasslocher-Moreno *et al.*, 2022). Além disso, Stauffert *et al.*, (2017) realizaram um estudo na cidade de Pelotas, no sul do Rio Grande do Sul e verificaram soroprevalência de 5%, valor 3,8 vezes maior do que o estimado pelo Ministério da Saúde do Brasil (Brasil, 2013b) (**Tabela 2**).

**Tabela 2** - Estudos de soroprevalência para anticorpos da classe IgG anti-*Trypanosoma cruzi* em pessoas que vivem com HIV e que residem na América Latina.

População (N)	Método de diagnóstico	Positivo	Autores
Argentina (309)	ELISA / IFI / RFC Positivo: pelo menos em dois testes	4,2%	Dolcini <i>et al.</i> , (2008)
SP, Brasil (716)	ELISA / IFI / RFC Positivo: pelo menos em dois testes	1,3%	Almeida <i>et al.</i> , (2010)
Argentina (280)	ELISA / HAI / IFI Positivo em pelo menos dois testes	2,9%	Benchetrit <i>et al.</i> , (2016)
RS, Brasil (200)	CMIA recombinante (ARCHITECT Chagas, Abbott, Alemanha) / Confirmatório: IFI (WAMA Diagnostica, Brasil)	5,0%	Stauffert <i>et al.</i> , (2017)
Bolívia (116)	ELISA com Ag total e ELISA recombinante; HAI	27,6%	Reimer- McAtee <i>et al.</i> , (2021)
SP, Brasil (240)	ELISA <i>in house</i> com antígeno EAE Confirmatório: TESA Blot <i>in house</i>	2% 0,83%	Kesper <i>et al.</i> , (2023)

SP: São Paulo; RS: Rio Grande do SUL; ELISA: Ensaio imunoenzimático; CMIA: imunoenensaio quimioluminescente de micropartículas; EAE: extrato alcalino de epimastigota de *T. cruzi*; HAI: hemaglutinação indireta; IFI: Imunofluorescência indireta; RFC: Reação de fixação de complemento; TESA Blot: immunoblotting usando antígeno excretado e secretado de tripomastigotas.

Os testes sorológicos de triagem para DC que empregam antígeno total de *T. cruzi* apresentam importante reatividade cruzada com outras doenças endêmicas, como as leishmanioses (Caballeiro *et al.*, 2019; Daltro *et al.*, 2019; Kesper *et al.*, 2023). Um estudo com ELISA *in house* utilizando antígenos obtidos de diferentes cepas de *T. cruzi* (TcI, TcII e TcIV) mostrou que a variabilidade genética pode interferir na especificidade dos testes. Os autores observaram que os testes apresentaram sensibilidade de 100% e especificidade de 92-98%, porém a especificidade baixou para 78-89% quando

foram incluídas amostras soropositivas para *Leishmania* spp. (Caballeiro *et al.*, 2019).

Para melhorar a especificidade dos testes sorológicos utilizados no diagnóstico da DC crônica, foram avaliados antígenos recombinantes quiméricos de *T. cruzi* (IBMP 8.1, IBMP 8.2, IBMP 8.3 e IBMP 8.4) em sistema de ELISA indireto *in house*, diante de amostras de soro de 857 pessoas infectadas por *T. cruzi* e 689 não infectadas. Os valores de sensibilidade variaram de 94,3% a 99,3% e de especificidade de 99,4% a 100%, respectivamente. O antígeno IBMP-8.4 apresentou especificidade de 100% e os antígenos IBMP-8.1 e 8.3 apresentaram sensibilidade e especificidade acima de 98% (Santos *et al.*, 2017).

Em outro estudo do mesmo grupo de pesquisa, foi avaliada a acurácia dos quatro antígenos recombinantes quiméricos (IBMP 8.1, IBMP 8.2, IBMP 8.3 e IBMP 8.4) no ELISA indireto *in house*. Os autores usaram o método de análise de classe latente para avaliar parâmetros de desempenho dos antígenos. Os valores de acurácia foram de 96,2% para IBMP-8.2, 98% para IBMP-8.1 e IBMP-8.3 e 100% para IBMP-8.4 (Santos *et al.*, 2018). Além disso, estudos de acurácia com esses antígenos recombinantes em amostras de soro de indivíduos de regiões endêmicas da América do Sul (Argentina, Bolívia e Paraguai) (Del Rei *et al.*, 2019) e de áreas não endêmicas (Dópico *et al.*, 2019), mostram que esses antígenos podem ser utilizados em áreas com co-endemicidade entre DC e as leishmanioses visceral e tegumentar (Daltro *et al.*, 2019).

Considerando que a região sul do Rio Grande do Sul é endêmica para DC e apresenta altas taxas de infecção por HIV-1 subtipo C, torna-se relevante conhecer a taxa de coinfeção por *T. cruzi*/HIV-1 nesses pacientes, a fim de elucidar a importância dessa associação nessa população (Alves *et al.*, 2019), diferente do que ocorre na maioria das regiões do Brasil (Souza *et al.*, 2021).

### **3 – OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Conhecer a soroprevalência para anticorpos anti-*Trypanosoma cruzi* em pessoas vivendo com HIV-1, atendidas em um hospital público de referência da região sul do estado do Rio Grande do Sul, Brasil.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Determinar a taxa de soropositividade de anticorpos anti-*Trypanosoma cruzi* em pessoas vivendo com HIV-1 do extremo sul do Brasil, por meio de ensaios imunoenzimáticos indiretos *in house* e comerciais, utilizando diferentes antígenos;

- Descrever o perfil sócio demográfico em pessoas vivendo com HIV-1, atendidas em um hospital público do sul do Rio Grande do Sul e as características relacionadas à coinfeção por *Trypanosoma cruzi* e HIV-1;

- Verificar a capacidade de pessoas vivendo com HIV-1 em reconhecer o vetor do protozoário *Trypanosoma cruzi*;

- Investigar a associação do reconhecimento do vetor e fatores sócio demográficos e econômicos de pessoas vivendo com HIV-1 atendidas em um hospital público do sul Brasil.

#### 4 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, B. M., SIQUEIRA, J. D., PRELLWITZ, I. M., BOTELHO, O. M., HORA, V. P., SANABANI, S., RECORDON-PINSON, P., FLEURY, H., SOARES, E. A., SOARES, M. A. Estimating HIV-1 Genetic Diversity in Brazil Through Next-Generation Sequencing. **Frontiers in Microbiology**. 2019. 10:749. Disponível em: <https://ninho.inca.gov.br/jspui/bitstream/123456789/6648/1/Estimating%20HIV-1%20Genetic%20Diversity%20in%20Brazil%20Through%20Next-Generation%20Sequencing.pdf>

ALMEIDA, E. A., LIMA, J. N., LAGES-SILVA, E., GUARIENTO, M. E., AOKI, F. H., TORRES-MORALES, A. E. 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**. 2010 Jul;104(7):447-52. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20303560/>

ALMEIDA, S. E., De MEDEIROS, R. M., JUNQUEIRA, D. M., GRAF, T., PASSAES, C. P., BELLO, G. Temporal dynamics of HIV-1 circulating subtypes in distinct exposure categories in southern Brazil. **Virology journal**. 9:306. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23234345/>

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. 33,330–331. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27875909/>

BERRIZBIETIA, M., NDAO, M., GOTTSCHALK, M., ACHÉ, A., VÁSQUEZ, F., LACOUTURE, S., MEDINA, M., & WARD, B. J. Development and comparison of enzyme immunoassays for diagnosis of Chagas' disease using fixed forms of *Trypanosoma cruzi* (epimastigotes, amastigotes and trypomastigotes) and assessment of antigen stability for the three assays. **Journal of clinical microbiology**. 42: 1766–1769. 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15071044/>

BIANCHI, T. F., GRALA, A. P. D. P., LEON, Í. F., JESKE, S., PINTO, G. O. H., VILLELA, M. M. Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in blood donors in the extreme South of Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Apr 29; 55: 2021a. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/vT4cWyrHdJSF7LFX3km6DwD/?lang=en>

BIANCHI, T. F., JESKE, S., GRALA, A. P. D. P., LEON, I. F. D., BEDIN, C., MELLO, F. D., & VILLELA, M. M. Current situation of Chagas disease vectors (Hemiptera, Reduviidae) in Southern Rio Grande do Sul State, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, 63. 2021b. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rimtsp/a/LhkvFsMgp8PZ353ZtcMKmjH/>

BIOLISA Chagas Recombinante, 2021. Disponível em: [https://quibasa.bioclin.com.br/anexos/IUS\\_BIOLISA\\_CHAGAS\\_RECOMBINANTE\\_TRILINGUE.pdf](https://quibasa.bioclin.com.br/anexos/IUS_BIOLISA_CHAGAS_RECOMBINANTE_TRILINGUE.pdf)

BRASIL, Ministério da Saúde, **Boletim Epidemiológico**, Número especial, abril Territorialização e vulnerabilidade para Doença de Chagas. (2022 a). Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2022/boletim-especial-de-doenca-de-chagas-numero-especial-abril-de-2022>

BRASIL, Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico de HIV/Aids**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Número Especial | ISSN: 1517-1159. Dez. (2022 b); Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2022/boletim-epidemiologico-de-hiv-aids-numero-especial-dez-2022/view>

BRASIL, Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Available at [https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/2013/hiv-aids/pcdt\\_manejo\\_adulto\\_12\\_2018\\_web.pdf/view](https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/2013/hiv-aids/pcdt_manejo_adulto_12_2018_web.pdf/view)

BRASIL, Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico de HIV/Aids**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Número Especial. ISSN: 1517-1159. Dez. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2021/boletim-epidemiologico-especial-hiv-aids-2021.pdf>

BRASIL, Ministério da Saúde. **Campanha do Ministério da Saúde: contra a Aids “Prevenir é sempre a melhor escolha”** (2021a). Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2021/dezembro/campanha-do-ministerio-da-saude-contra-a-aids-201cprevenir-e-sempre-a-melhor-escolha201d#:~:text=%E2%80%9CPrevenir%20%C3%A9%20sempre%20a%20melhor%20escolha%E2%80%9D.,\)%2C%20o%20v%C3%ADrus%20da%20Aids.](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2021/dezembro/campanha-do-ministerio-da-saude-contra-a-aids-201cprevenir-e-sempre-a-melhor-escolha201d#:~:text=%E2%80%9CPrevenir%20%C3%A9%20sempre%20a%20melhor%20escolha%E2%80%9D.,)%2C%20o%20v%C3%ADrus%20da%20Aids.)

BRASIL, Ministério da Saúde. **Secretaria de Vigilância em Saúde**. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: volume único [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. – 3ª. ed. – Brasília: Ministério da Saúde. p. 740. 2019. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_vigilancia\\_saude\\_3ed.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf)

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 / 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. – Brasília: ministério da saúde. 412 p. : il. 2018. Disponível em: [https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/2013/hiv-aids/pcdt\\_manejo\\_adulto\\_12\\_2018\\_web.pdf/view](https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/2013/hiv-aids/pcdt_manejo_adulto_12_2018_web.pdf/view)

BRASIL, Ministério da Saúde. **Secretaria de Vigilância em Saúde**. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de

pacientes com a coinfeção leishmania-HIV-1. ed., Brasília: 109. 2015. Disponível em: [https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_recomendacoes\\_diagnostico\\_leishmania\\_hiv.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_diagnostico_leishmania_hiv.pdf)

BRASIL, Ministério da Saúde. Recomendações sobre o diagnóstico parasitológico, sorológico e molecular para confirmação da doença de Chagas aguda e crônica. **Revista de Patologia Tropical**. out-dez;42(4):475-8. 2013a. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/iptsp/article/view/28060>

BRASIL, Ministério da Saúde. **Departamento de DST AIDS e Hepatites virais**. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília; 2013b. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pcdt>

BRASIL, Ministério da Saúde. Recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento da co-infecção *Trypanosoma cruzi*: vírus da imunodeficiência humana. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. jul-ago;39(4):392-415. 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/MgPr6Scb6tjNGg7YSXQdX4z/?lang=pt>

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. **The American Journal of Dermatopathology**. 2012 Aug; 34(6):e84-9. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22814327/>

CABALLERO, E. Z., CORREA, R., NASCIMENTO, M. S., VILLARREAL, A., LLANES, A., KESPER, N. Jr. High sensitivity and reproducibility of in-house ELISAs using different genotypes of *Trypanosoma cruzi*. **Parasite Immunology**. Jul;41(7):e12627. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30908676/>

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 Disease.** 12:587-592, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18337139/>

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

COURA, J. R., JUNQUEIRA, A. C. V., BOIA, M. N., FERNANDES, O. 1999. Chagas disease: from bush to huts and houses. Is it the case of the Brazilian Amazon. **Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz**. 94: (Supl. 1): 379-384. 1999. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/mioc/a/vhLsn9B8j6zWk3pbKr54s5m/?lang=en>

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 Disease** 12:587-592, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18337139/>

CHAGAS, C., Nova tripanozomíase humana: estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, vol. 1, no. 2, pp. 159-218. 1909.

CLARK, E. H., & BERN, C., Chagas Disease in People with HIV: A Narrative Review. **Tropical medicine and infectious disease**. Nov 9;6(4):198. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34842854/>

CORASSA, R. B. et al. Evolution of Chagas' disease in Brazil. Epidemiological perspective and challenges for the future: a critical review. **Perspect Public Health**, v.137, n.5, p.289-295, 2016. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1757913916671160>

DALTRO, R. T., LEONY, M., MARON, E., OLIVEIRA, A., SANTOS, E. F., DEL-REI, R. P., FELINTO, E., BRANDÃO-FILHO, S. P., REGINA, G., MONTEIRO, D. G., CARVALHO, P., MAGALHÃES, S., & TONIN, I. Crossm Diagnostic

Performance in Settings Where Chagas Disease and American Cutaneous or Visceral Leishmaniasis Are Coendemic. **Journal of clinical microbiology**, 57(8), e00762-19. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6663885/>

DEL-REI, R. P., LEONY, L. M., CELEDON, P. A. F., ZANCHIN, N. I. T., REIS, M. G. D., GOMES, Y. M., SCHIJMAN, A. G., LONGHI, S. A., & SANTOS, F. L. N. Detection of anti-*Trypanosoma cruzi* antibodies by chimeric antigens in chronic Chagas disease-individuals from endemic South American countries. **PLoS One**; 14(4):e0215623. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30998741/>

DIAS, J. C. P., Control of Chagas Disease in Brazil. **Parasitology Today**, 3: 336-341. 1987. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15462880/>

DIAS, J. C. P., RAMOS, J. R., NOVAES, a., et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v.25 n. esp. 2016. Disponível em: [http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-49742016000500007](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742016000500007)

DIAZ-GRANADOS, C. A., SAAVEDRA-TRUJILLO, C. H., MANTILLA, M., VALDERRAMA, S. L., ALQUICHIRE, C., & FRANCO-PAREDES, C. Chagasic encephalitis in HIV patients: common presentation of an evolving epidemiological and clinical association. **The Lancet. Infectious diseases**; 9:324–330. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19393962/>

DOLCINI, G., AMBROSIONI, J., ANDREANI, G. A., PANDO, M., PERALTA, L. M., BENETUCCI, J. Prevalence of human immunodeficiency virus (HIV)-*Trypanosoma cruzi* co-infection and injectable-drugs abuse in a Buenos Aires health center. **Revista Argentina de microbiologia**. 40, 164–166. 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19024504/>

DOPICO, E., DEL-REI, R. P., ESPINOZA, B., UBILLOS, I., ZANCHIN, N. I. T., SULLEIRO, E., MOURE, Z., CELEDON, P. A. F., SOUZA, W. V., DA SILVA, E. D., GOMES, Y. M., & SANTOS, F. L. N. Immune reactivity to *Trypanosoma*

*cruzi* chimeric proteins for Chagas disease diagnosis in immigrants living in a non-endemic setting. **BMC infectious diseases**. ;19(1):251. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30871504/>

DVORAK, J. A., & HYDE, T. P. *Trypanosoma cruzi*: interaction with vertebrate cells in vitro. 1. Individual interactions at the cellular and subcellular levels. **Experimental parasitology**, 34(2), 268–283. 1973. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0014-4894\(73\)90087-8](https://doi.org/10.1016/0014-4894(73)90087-8)

FERGUSON, M., ROJO, D., LINDERN, J., O'BRIEN, W. Ciclo de replicação do HIV-1. **Clinics in Laboratory Medicine**, v. 22, n. 3, pág. 611-635, 2002. Disponível em: <[https://www.labmed.theclinics.com/article/S0272-2712\(02\)00015-X/fulltext](https://www.labmed.theclinics.com/article/S0272-2712(02)00015-X/fulltext)

FIGUEIRÓ-FILHO, E. A., SENE FONTE, F. R., LOPES, A. H., MORAIS, O. O., SOUZA, V. G., Jr., MAIA, T. L., et al. Frequência das infecções pelo HIV-1, rubéola, sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, herpes simples, hepatite B, hepatite C, doença de Chagas e HTLV I/II em gestantes, do Estado de Mato Grosso do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. ;40:181–187. 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/DBLqPzw6k3n4CwqfFgRkhZk/abstract/?lang=pt>

FERREIRA, M. S., NISHIOKA, S. A., ROCHA, A., SILVA, A. M., FERREIRA, R. G., OLIVIER, W., & TOSTES, Jr. S., Acute fatal *Trypanosoma cruzi* meningoencephalitis in a human immunodeficiency virus-positive hemophiliac patient. **The American journal of tropical medicine and hygiene**. Dec;45(6):723-7. 1991. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1763799/>

FERREIRA, M. S., DE NISHIOKA, S. A., SILVESTRE, M. T. A., BORGES, A. S., NUNES-ARAÚJO, F. R. F., & ROCHA, A. Reactivation of Chagas' disease in patients with AIDS: Report of three new cases and review of the literature. **Clinical Infectious Diseases**, 25(6), 1397–1400. 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9431385/>

FORSYTH, C. J., MANNE-GOEHLER, J., BERN, C., WHITMAN, J., HOCHBERG, N. S., EDWARDS, M., MARCUS, R., BEATTY, N. L., CASTRO-SESQUEN, Y. E., COYLE, C., STIGLER GRANADOS, P., HAMER, D., MAGUIRE, J. H., GILMAN, R. H., & MEYMANDI, S. Recommendations for screening and diagnosis of Chagas disease in the United States. **The Journal of infectious diseases**. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34623435/>

GOLD ELISA CHAGAS. São Paulo: REM Indústria e Comércio Ltda., 2013. Instruções de Uso. 2013.

GOMES, C., Filho., MACEDO, J. V., Filho, GOMES, M. M., LUQUETTI, A. O., Triagem pré-natal ampliada: teste da mamãe. **Vita Sanitas**. 3:101–109. 2009. Disponível em: <https://pt.scribd.com/document/85886793/Triagem-pre-natal-ampliada-Teste-da-mamae>

GONTIJO, E. D., ANDRADE, G. M., SANTOS, S. E., GALVÃO, L. M., MOREIRA, E. F., PINTO, F. S., et al. Triagem neonatal da infecção pelo *Trypanosoma cruzi* em Minas Gerais, Brasil: transmissão congênita e mapeamento das áreas endêmicas. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**. 2009;18:243–254. Disponível em: [http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-49742009000300007](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742009000300007)

GUHL, F. & RAMÍREZ, J. D. Pobreza, Migração e Doença de Chagas. **Current Tropical Medicine Reports**. 8, 52–58 (2021). Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/348399767\\_Poverty\\_Migration\\_and\\_Chagas\\_Disease](https://www.researchgate.net/publication/348399767_Poverty_Migration_and_Chagas_Disease)

GUHL, F., JARAMILLO, C., VALLEJO, G., CÁRDENAS, A., ARROYO, F. & AUFDERHEIDE, A. Doença de Chagas e migração humana. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**. 95. 553-555. 2000. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/256497078\\_Doenca\\_de\\_Chagas\\_e\\_migracao\\_humana](https://www.researchgate.net/publication/256497078_Doenca_de_Chagas_e_migracao_humana)

GRÄF, T. & PINTO, A. R. The increasing prevalence of HIV-1 subtype C in Southern Brazil and its dispersion through the continent. **Virology**. 2013 Jan 5;435(1):170-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22999094/>

HASSLOCHER-MORENO, A. M., SOUSA, A. S. de. XAVIER, S. S., MENDES, F. de S. N. S., NUNES, E. P., GRINSZTEJN, B. G. J., & MEDIANO, M. F. F. Epidemiological-clinical profile and mortality in patients coinfecting with *Trypanosoma cruzi*/HIV: experience from a Brazilian reference center. **Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical**, 55, e0240-2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0240-2022>

JUNQUEIRA, D. M. & ALMEIDA, S. E. HIV-1 subtype B: Traces of a pandemic. **Virology**. 2016 Aug;495: 173-84. doi: 10.1016/j.virol.2016.05.003. Epub 2016 May 23. PMID: 27228177. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27228177/>

KESPER, N., IGNÁCIO Jr, J. C., ROCCI, R. A., CUNHA, M. A., LINDOSO, J. A. L. Prevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in a cohort of people living with HIV/AIDS from an urban area. **Epidemiology and infection**. 2023 Apr 25;151: e72. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10204131/>

KOHL, S., PICKERING, L. K., FRANKEL, L. S., YAEGER, R. G. Reactivation of Chagas' disease during therapy of acute lymphocytic leukemia. **Cancer**. Sep 1;50(5):827-8. 1982. PMID: 6807527. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6807527/>

KROPF, S. P. & LIMA, N. T. The history of Chagas disease: reflections on science in action. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**. v. 117, e200372. Epub 16 May 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/mioc/a/4FyDcyMbgKSb85Km9KnfKZf/>

KROPF, S. M. & SÁ, M. R. The discovery of *Trypanosoma cruzi* and Chagas disease (1908-1909). **História, Ciências e Saúde - Manguinhos**; 16 (Suppl I):13-34. 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/hcsm/a/5CLtpKKWctKjWqFpz78mX9f/?lang=en>

LIVRAMENTO, J. A., MACHADO, L. R., SPINA-FRANÇA, A. Anormalidades do líquido cefalorraqueano em 170 casos de AIDS. **Arquivos da Neuro-Psiquiatria**. 1989 set;47(3):326-31. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/mqYt6qp7BxHyVVJ579n47Fv/?lang=pt>

LLENAS-GARCÍA, J., HERNANDO, A., FIORANTE, S., MASEDA, D., MATARRANZ, M., SALTO, E., RUBIO, R., PULIDO, F. Chagas disease screening among HIV-positive Latin American immigrants: An emerging problem. **European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology**. 31, 1991–1997. 2011

MARTINS-MELO, F. R., RAMOS, A. N. Jr., ALENCAR, C. H., HEUKELBACH, J. Mortality from neglected tropical diseases in Brazil, 2000-2011. **Bull World Health Organ**. 2016 Feb 1;94(2):103-10. doi: 10.2471/BLT.15.152363. Epub 2015 Nov 24. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4750431/>

MARCON, G. E. B., FERREIRA, J. de J. G., DE ALMEIDA, E. A., DELICIO, A. M., PEREIRA, M. B., WANDERLEY, J. da S., MARTINS, L. C., ANDRADE, P. D., LIMA, R. G., COSTA, S. C. B., Parasite load evaluation by qPCR and blood culture in Chagas disease and HIV co-infected patients under antiretroviral therapy. **PLoS Neglected Tropical Diseases**. 16(3): e0010317. 2022. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0010317>

MONTEIRO, S., BRIGEIRO, M; VILELLA, W., MORA, C., PARKER, R. Challenges facing HIV treatment as prevention in Brazil: an analysis drawing on literature on testing. **Ciências e saúde coletiva**, v. 24, n. 5, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/RNkwKrgv4Lqs7DB4QvGKmKH/?lang=en>

MORETTI, N. S., MORTARA, R. A., & SCHENKMAN, S., *Trypanosoma cruzi*. **Tendências em Parasitologia**. 2019. Disponível em: doi:10.1016/j.pt.2019.10.002.

NOBRE, T., FONSECA, S., MEDEIROS, R., HECHT, M., HAGSTRÖM, L., FERNANDES, M. R., & NITZ, N. Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* in pregnant women in Midwest Brazil: an evaluation of congenital transmission. **Revista Do Instituto De Medicina Tropical De São Paulo**, 63, e8. 2021.

Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rimtsp/a/qf4FTs3Zsq6MrMB7VLC63zb/?lang=en>

NOLAN, M. S. & HOCHBERG, N. S. Chagas Disease in HIV-Infected Patients: It's Time to Consider the Diagnosis. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, 105(3), 545–546. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.21-0681>

NIH, National Institutes of Health, **Office of AIDS Research**. 2023. Disponível em: <https://www.oar.nih.gov/>

OPAS, Organização Pan Americana de Saúde; Doença de Chagas; 2022. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/13-4-2022-menos-10-dos-infetados-com-doenca-chagas-recebem-diagnostico-e-tratamento>

OPAS, Organização Pan Americana de Saúde; **Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas disease**. Washington, D.C.; 2019. Disponível em: [https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=14906:paho-issues-new-guide-for-diagnosis-and-treatment-of-chagas-disease&Itemid=0&lang=pt#gsc.tab=0](https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14906:paho-issues-new-guide-for-diagnosis-and-treatment-of-chagas-disease&Itemid=0&lang=pt#gsc.tab=0)

OPAS, Organização Pan-Americana da Saúde. **Guia para o diagnóstico e tratamento de doença de Chagas**. Washington, DC; 2018. Disponível em: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/>

OPAS/OMS. Organização Pan-Americana da Saúde Certificação do Brasil como área interrompida de transmissão da doença de Chagas pelo *Triatoma infestans*. **Relatório Técnico do Ministério da Saúde do Brasil**, 2006.

PRIOTTO, M. da C. M., DOS SANTOS, C. V., DE MELLO, F., FERRAZ, M. L. e VILLELA, M. M., Aspectos da Vigilância Entomológica da Doença de Chagas

no Sul do Rio Grande do Sul, Brasil. **Rev. Patol. Trop.** Vol. 43 (2): 228-238. Abr-Jun. 2014.

PÉREZ-MOLINA, J. A., MOLINA, I., Chagas disease. **Lancet.** Jan 6;391 (10115):82-94. 2018. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31612-4. Epub 2017 Jun 30. PMID: 28673423

RAMOS, Jr. A. N., Inclusão da reativação da doença de Chagas como uma condição definidora de AIDS para fins de vigilância epidemiológica no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 37:192-193, 2004.

RASSI, A. Jr, RASSI, A., MARIN-NETO, J. A., Chagas disease. **Lancet.** 2010 Apr 17;375(9723):1388-402. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60061-X. PMID: 20399979.

REIMER-MCATEE, M.J.; MEJIA, C.; CLARK, T.; TERLE, J.; PAJUELO, M.J.; CABEZA, J.; LORA, M.H.; VALENCIA, E.; CASTRO, R.; LOZANO, D.; 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. **The American journal of tropical medicine and hygiene.** 105, 643–650. 2021.

ROMEU, G; TAVARES, M; CARMO, C; MAGALHÃES, K; NOBRE, A; MATOS, V. Avaliação da Adesão a Terapia Antirretroviral de Pacientes portadores de HIV. **Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde**, v.3 n.1, p. 37-41, 2012.

RODARI, P., TAMAROZZI, F. T. S., DEGANI, M. PERANDIN, F., BUONFRATE, D., NICASTRI, E., LEPORE, L., GIANCOLA, M. L., CARRARA, S., TAVELLI, A., COZZI-LEPRI, A., D'ARMINIO MONFORTE, A., SILVA, R., ANGHEBEN, A. Prevalence of Chagas disease and strongyloidiasis among HIV-infected Latin American immigrants in Italy - The CHILI study. **Travel medicine and infectious disease.** Jul-Aug; 48:102324. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35367666/>

RODRÍGUEZ-GUARDADO, A., ALVAREZ, V. A., PEREZ, M. R., ALVAREZ, P.M., FLORES-CHAVEZ, M., GONZÁLEZ, P. A., SÁNCHEZ, J. A. C. Screening

for Chagas' disease in HIV-positive immigrants from endemic areas. **Epidemiology and infection**. 139, 539–543. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20546632/>

SANTOS, F. L. N., CAMPOS, A. C. P., AMORIM, L. D. A. F., SILVA, E. D., ZANCHIN, N. I. T., CELEDON, P. A. F., DEL-REI, R. P., KRIEGER, M. A., GOMES, Y. M., Highly Accurate Chimeric Proteins for the Serological Diagnosis of Chronic Chagas Disease: A Latent Class Analysis. **The American journal of tropical medicine and hygiene**. Nov; 99(5):1174-1179. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30226130/>

SANTOS, L. F. N., ALEJANDRA, P., CELEDON, F., IVO, N., ZANCHIN, T., SOUZA, W. V. DE, DOMINGOS, E., GOMES, Y. D. M., FOTI, L., & AURE, M. Accuracy of chimeric proteins in the serological diagnosis of chronic chagas disease – a Phase II study. **Plos Neglected Tropical Diseases**. 1–20. 2017. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0005433>

SANTOS, F. L. N., CELEDON, P. A. F., ZANCHIN, N. I. T., DE ARRUDA CAMPOS BRASIL, T., FOTI, L., DE SOUZA, W. V., SILVA, E. D., DE MIRANDA GOMES, Y., & KRIEGER, M. A. Performance assessment of four chimeric *Trypanosoma cruzi* antigens based on antigen-antibody detection for diagnosis of chronic chagas disease. **PLoS ONE**, 11(8), 1–15. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27517281/>

SALVADOR, F., MOLINA, I., SULLEIRO, E., BURGOS, J., CURRAN, A., VAN DEN EYNDE, E., VILLAR DEL SAZ, S., NAVARRO, J., CRESPO, M., OCAÑA, I., RIBERA, E., FALCÓ, V., PAHISSA, A. Tropical diseases screening in immigrant patients with human immunodeficiency virus infection in Spain. **American journal of tropical medicine and hygiene**. Jun; 88(6):1196-202. Epub 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3752822/>

SESPA, Secretaria de Saúde Pública, Governo do Para, Doença de Chagas, 2023. Disponível em: <http://www.saude.pa.gov.br/a-secretaria/diretorias/dvs/chagas/doenca-de-chagas-2/>

SIMON, V., D HO, D., KARIM, Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. **Lancet**, v. 368, p. 489-504, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16890836/>

SILVA, J., DOURADO, I., BRITO, A., SILVA, C. Factors associated with non-adherence to antiretroviral therapy in adults with AIDS in the first six months of treatment in Salvador, Bahia State, Brazil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 31, n. 6, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/6BYdkwrydhRz3WPd5WYr7bn/>

SOARES, E. A., SANTOS, R. P., PELLEGRINI, J. A., SPRINZ, E., TANURI, A., SOARES, M. A. Epidemiologic and molecular characterization of human immunodeficiency virus type 1 in southern Brazil. **Journal of acquired immune deficiency syndromes**, v. 34, n. 5, p. 520-6, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14657764/>

SOUTO, B., TRIUNFANTE, V., SANTOS-PEREIRA, A., MARTINS, J., ARAÚJO, P. M. M., OSÓRIO, N. S. Evolutionary dynamics of HIV-1 subtype C in Brazil. **Scientific Reports**. Nov 29; 11(1): 23060. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34845263/>

SOUZA, E. B., de SOUZA, A. P., do NASCIMENTO, I. P., FREITAS, N. de O., AIRES, CAM, & LIMA, K. HIV-1 Subtipo F no Brasil: Características moleculares, patogênese, importância na dispersão da epidemia e geração dos recombinantes BF do vírus / HIV-1 Subtipo F no Brasil: Características moleculares, patogênese, importância na propagação da epidemia e geração de BF recombinantes do vírus. **Revista Brasileira de Revisão de Saúde**, 4 (2), 5530–5545. 2021. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/26388>

STAUFFERT, D., SILVEIRA, M. F., da, MESENBURG, M. A., MANTA, A. B., DUTRA, A. da S., BICCA, G. L. de O., & VILLELA, M. M. Prevalence of *Trypanosoma cruzi*/HIV coinfection in southern Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, 21(2), 180–184. 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjid/a/7TbH6M47TwThTtqPVYcrdBm/?format=pdf>

STAUFFERT, D. da SILVEIRA, M. F., MESENBURG, M. A., GASPAR, T., MANTA, A. B., BICCA, G. L., VILLELA, M. M., Serological diagnosis of Chagas disease in HIV-infected patients. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. May-Jun; 48(3):331-3. 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/xbzyZRZHVMdtYRJV9FdRzWM/?lang=en>

SPINA-FRANÇA, A., LIVRAMENTO, J. A., MACHADO, L. R., Yasuda, N., Anticorpos a *Trypanosoma cruzi* no líquido cefalorraqueano: pesquisa pelas reações de fixação do complemento e de imunofluorescência. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**. dez; 46(4):374-8. 1988. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/crmYJLQ68DTpbvYFnCGdhfD/abstract/?lang=pt>

SUÁREZ, C., NOLDER, D., GARCÍA-MINGO, A., MOORE, D. A. J., CHIODINI, P. L., Diagnosis and Clinical Management of Chagas Disease: An Increasing Challenge in Non-Endemic Areas. **Research and Reports in Tropical Medicine**. Jul 22; 13: 25-40. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35912165/>

TURNER, B., SUMMERS, M., Biologia estrutural do HIV 1. **Journal of Molecular Biology**, v.285, p. 1-32, 1999. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022283698923543>>.

UNAIDS. Estimativas Epidemiológicas Preliminares Do Unaid, Julho 2021. Disponível em: [https://unaid.org.br/wpcontent/uploads/2021/06/2020\\_11\\_19\\_unaids\\_factsheet\\_port\\_revisada-final.pdf](https://unaid.org.br/wpcontent/uploads/2021/06/2020_11_19_unaids_factsheet_port_revisada-final.pdf).

VINHAES, M. C., & DIAS, J. C., Chagas disease in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública** / Ministério Da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública, 16 Suppl 2, 7–12. 2000.

WHO. **World Health Organization**. Chagas disease (American trypanosomiasis). Geneva: 2023. Disponível em: [https://www.who.int/health-topics/chagas-disease#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/chagas-disease#tab=tab_1)

WHITMAN, J. D., BULMAN, C. A., GUNDERSON, E. L., et al. Chagas disease serological test performance in U.S. blood donor specimens. **Journal of Clinical Microbiology**; 57 (12). 2019 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6879282/>

ZINGALES, B. MILES, M. A., CAMPBELL. D. A., et al. The revised *Trypanosoma cruzi* subspecific nomenclature: rationale, epidemiological relevance and research applications. **Infection Genetics Evolution**, 12: 240–53.2012

## 5 – MANUSCRITO I

Manuscrito a ser submetido ao periódico Acta Tropica, Fator de impacto 3,222, Qualis A1 Medicina II CAPES.

### **Soroprevalência para anticorpos anti-*Trypanosoma cruzi* em pessoas vivendo com HIV-1 em área endêmica da doença de Chagas no sul do Brasil**

Camila Costa Schramm, Priscila Wittemberg Azevedo, Muna Ghalib Ahmad Yusse, Gabriela Torres Mattos, Nicholas Frota, Jussara Maria Silveira, Rossana Patricia Basso, Luisa Dias da Mota, Joice Simionato Vettorello, Maíba Mikhael Nader, Fred Luciano Neves Santos, Emily Ferreira dos Santos, Luciana Farias da Costa de Avila, Carlos James Scaini

#### **Resumo**

A coinfeção por *Trypanosoma cruzi* e pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) constitui-se em problema emergente de saúde pública. Este estudo teve como objetivo conhecer a taxa de soroprevalência para anticorpos anti-*T. cruzi* e descrever o perfil sócio demográfico em pessoas vivendo com HIV-1 atendidas em um hospital público da região sul do estado do Rio Grande do Sul, Brasil. A população de estudo foi composta por 546 pessoas que vivem com HIV-1, no qual foi aplicado um questionário estruturado, realizada a pesquisa de dados nos prontuários, pesquisa de anticorpos (IgG total) anti-*T. cruzi* pelo ensaio imunoenzimático (ELISA) indireto *in house*, utilizando antígenos recombinantes quiméricos. Para confirmação dos resultados foram utilizados dois testes de ELISA indiretos comerciais, com diferentes antígenos. A taxa de soroprevalência para *T. cruzi* foi de 0,2% (1/546). Um paciente foi considerado soropositivo, pois foi soro reagente com os quatro antígenos recombinantes quiméricos e esse resultado confirmado pelos testes de ELISA comerciais. Cinco pacientes apresentaram soropositividade em apenas um dos testes de ELISA comerciais. Assim, conclui-se que apesar da baixa soroprevalência para anticorpos anti-*T. cruzi* em pessoas que vivem com HIV-1 é fundamental a identificação da coinfeção por *T. cruzi*/HIV-1 diante da gravidade de uma possível reativação da doença de Chagas.

**Palavras-chave:** Doença de Chagas; vírus da imunodeficiência humana (HIV); coinfeção.

## INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DC) ou tripanossomíase americana é uma doença parasitária causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, que acomete 6 a 7 milhões de pessoas (WHO, 2023). A DC está inserida no grupo de doenças tropicais negligenciadas da Organização Mundial da Saúde (OMS). Nas Américas a DC continua sendo um importante problema de saúde pública na América Latina, sendo endêmica em 21 países, com 70 milhões de pessoas vivendo em áreas de risco, incidência anual de 30 mil casos e 4 mil óbitos por ano (OPAS, 2022).

A coinfeção por *T. cruzi* e pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) constitui-se em problema emergente de saúde pública (Martins-Melo *et al.*, 2022). Nos últimos anos ocorreu sobreposição na distribuição geográfica da DC e HIV no Brasil, devido às mudanças dos perfis epidemiológicos de doenças em decorrência da urbanização dos casos de DC (Almeida *et al.*, 2011) e da interiorização dos casos de HIV no país (Brasil, 2022). As taxas de coinfeção por *T. cruzi*/HIV na América Latina, incluindo o Brasil, variam de 0,5% a 28% (Almeida *et al.*, 2010; Benchetrit *et al.*, 2016; Stauffert *et al.*, 2017, Reimer-McAtee *et al.*, 2021; Hasslocher-Moreno *et al.*, 2022; Kesper *et al.*, 2023). O diagnóstico dessa coinfeção é fundamental, pois pessoas vivendo com HIV-1 imunocomprometidas são suscetíveis a reativação da DC (NIH, 2023), sendo essa uma condição definidora de síndrome da imunodeficiência adquirida (aids), podendo apresentar sintomas como meningoencefalite e/ou miocardite aguda (Brasil, 2022c).

Ainda existem lacunas em relação à epidemiologia, diagnóstico e monitoramento da coinfeção por *T. cruzi*/HIV em áreas endêmicas (Clark & Bern, 2021), como na região sul do estado do Rio Grande do Sul, onde persiste o risco de transmissão vetorial especialmente pela domiciliação de espécies silvestres de triatomíneos (Dias *et al.*, 2016). Além disso, esse Estado apresenta um dos principais coeficientes de mortalidade por aids e o município do Rio Grande situado na região sul, ocupa a terceira posição entre os municípios com 100 mil habitantes no *ranking* do índice composto (Brasil, 2022b). Vale ressaltar que o Sul do Brasil apresenta um padrão epidemiológico

particular para o HIV-1, onde o subtipo C é mais circulante, apresentando carga viral semelhante porém com períodos assintomáticos mais longos comparado ao subtipo B. Enquanto que o subtipo B é mais prevalente nos demais estados brasileiros e em toda a América Latina (Soares *et al.*, 2003; Almeida *et al.*, 2012; Gräf & Pinto, 2013; Junqueira & Almeida, 2016; Souto *et al.*, 2021).

O diagnóstico da DC crônica baseia-se na pesquisa de anticorpos IgG total anti-*T. cruzi*, utilizando métodos que apresentam sensibilidade e especificidade igual ou superior a 99% e 97%, respectivamente (Brasil, 2006; Brasil, 2013a; Dias *et al.*, 2016). Além disso, o diagnóstico final deve ser baseado na concordância de resultados de dois métodos imunológicos (ensaio imunoenzimático - ELISA, hemaglutinação indireta - HAI ou imunofluorescência indireta - IFI) ou por um método usando diferentes preparações antigênicas (Dias *et al.*, 2016; OPAS, 2019). Considerando que é muito utilizado para triagens o antígeno total de *T. cruzi*, gerando reações cruzadas com outros parasitos, especialmente com *Leishmania* spp. (Dias *et al.*, 2016). Assim, este estudo tem como objetivo determinar a soroprevalência para anticorpos anti-*T. cruzi* em pessoas vivendo com HIV-1, atendidas em um hospital público de referência para o diagnóstico e tratamento de HIV/aids do extremo sul do Brasil.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### **Tipo do estudo e sujeito da pesquisa**

Estudo transversal de soroprevalência para anticorpos anti-*T. cruzi*, realizado no período de março de 2019 a fevereiro de 2020, em pessoas vivendo com HIV-1 atendidas no ambulatório do Serviço de Atendimento Especializado em Infectologia (SAE Infectologia) e/ou internadas no Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Jr., da Universidade Federal do Rio Grande (HU-FURG), vinculado à Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH). Esse hospital é centro de referência da região Sul do Rio Grande do Sul para o diagnóstico e tratamento de HIV/aids. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa na Área da Saúde - FURG (parecer 255/2018).

### **Cálculo do tamanho amostral**

O tamanho amostral foi calculado considerando a média anual de 1.839 pessoas vivendo com HIV-1 atendidas no HU-FURG, a frequência esperada de 5% da coinfeção por *T. cruzi*/HIV (Stauffert *et al.*, 2017), intervalo de confiança de 95% e margem de erro de 5%, acrescido de 10% de possíveis perdas, chegando à amostragem mínima de 78 pacientes, sendo que efetivamente 546 pacientes participaram do estudo.

### **Crítérios de inclusão e exclusão**

Os fatores de inclusão considerados para este estudo foram pessoas vivendo com HIV-1 atendidas no HU-FURG, residentes na região sul do estado do Rio Grande do Sul e que apresentavam idade igual ou superior a 18 anos, e os fatores de exclusão foram pessoas que não apresentavam integridade mental e física para participar de todas as etapas do estudo.

### **Participação do sujeito da pesquisa**

Os pacientes foram convidados a participar deste estudo e aqueles que concordaram assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (**Apêndice I**). A participação do sujeito da pesquisa consistiu em: (i) responder um questionário epidemiológico; (ii) permitir o acesso ao prontuário do paciente; (iii) consentir que fossem realizadas as análises laboratoriais.

### **Aplicação do questionário epidemiológico e controle de qualidade**

Um questionário epidemiológico estruturado foi aplicado aos pacientes no dia de consulta no ambulatório ou durante a internação. As características sócio demográficas e econômicas investigadas, foram: faixa etária, escolaridade, renda familiar, área de residência, histórico de residência na zona rural e município que reside (**Apêndice II**).

O controle de qualidade dos dados foi garantido pela supervisão contínua do trabalho de campo. Após a codificação dos dados dos questionários, esses foram lançados duplamente em um banco de dados constituído com o auxílio do programa Epi-Data 5.01. A partir da dupla

digitação realizada por duas pesquisadoras foi realizada uma análise de coerência e consistência dos dados, ajustando possíveis divergências.

### **Coleta de amostras de sangue**

Durante os atendimentos de rotina, foram coletadas duas amostras de sangue de cada paciente pelo Laboratório de Análises Clínicas do HU-FURG. Uma amostra de sangue foi utilizada para obtenção de soro para pesquisa de anticorpos anti-*T. cruzi*, e a outra amostra de sangue com anticoagulante (EDTA) foi usada para quantificação da carga viral e contagem de linfócito T CD4+. As amostras de soro foram acondicionadas em tubo de microcentrífuga e conservadas a -70°C.

### **Pesquisa de anticorpos IgG total anti-*Trypanosoma cruzi***

O ensaio imunoenzimático (ELISA) indireto, utilizando quatro antígenos recombinantes quiméricos para *T. cruzi*, foram padronizados em um estudo anterior (Santos *et al.*, 2018). Resumidamente, em microplacas de poliestireno de 96 cavidades de fundo plano (Nunc Maxisorp™, Roskilde, Dinamarca), foram distribuídos em cada cavidade 100 µL da solução tampão carbonato/bicarbonato 0,05 M, pH 9,6, contendo 25 ng dos antígenos IBMP-8.1, IBMP-8.3 e IBMP-8.4, e 12,5 ng do antígeno IBMP-8.2. Cada um dos antígenos IBMP foi utilizado separadamente como antígeno de captura. Em seguida, foram adicionados 100 µL da solução WellChampion™ (Ken-Em-Tec Diagnostics A/S, Taastrup, Dinamarca) por cavidade, para sensibilização, bloqueio das microplacas e estabilização dos antígenos. Após incubação de 15 minutos à temperatura ambiente, as microplacas foram esvaziadas e secas em estufa a 37° C por 20 min (Marconi® MA032, São Paulo, Brasil). Após, 100 µL de amostras de soro foram diluídos 1:100 em tampão PBS (fosfato de sódio 10 mM e cloreto de sódio 150 mM) e adicionados às cavidades das microplacas em duplicata. Cinco cavidades foram utilizadas para os *pools* de amostras de soro de pacientes chagásicos e cinco cavidades para as amostras de soro de pacientes não chagásicos, diluídas 1:100 em PBS. Os soros controle positivos foram obtidos de pacientes de áreas endêmicas (Argentina, Brasil, Bolívia e Paraguai) (Del Rei *et al.*, 2019) e os soros controle negativos

foram coletados de pacientes de áreas não endêmicas (Dópico *et al.*, 2019).

Assim, as microplacas foram incubadas com os soros a 37° C por 60 min e após foram realizadas cinco lavagens com PBS-T (tampão PBS-Tween-20 a 0,05%, PBS-T). Em seguida, foram adicionados 100 µL do anticorpo secundário (anti-globulina humana - anti-IgG) conjugada à peroxidase na diluição de 1:40.000 em PBS em cada cavidade. As microplacas foram incubadas a 37° C por 30 min e realizadas cinco lavagens novamente. A seguir, foram adicionados em cada cavidade 100 µL da solução reveladora TMB Plus (Ken-Em-TecDiagnostics A/S, Taastrup, Dinamarca), seguido de incubação a temperatura ambiente por 10 min na ausência de luz. Após, foram adicionados 50 µL da solução de parada (ácido sulfúrico a 0,2M). A leitura foi realizada em um espectrofotômetro de placas (VersaMax, Molecular Devices, San Jose, EUA) com comprimento de onda de 450 nm (Santos *et al.*, 2018).

### **Confirmação sorológica**

Foram utilizados dois testes comerciais de ELISA para a confirmação dos resultados. A seleção desses testes foi baseada na Nota Técnica NE 03/06 emitida pelo Ministério da Saúde do Brasil e no registro desses na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para o diagnóstico de DC no Brasil (Brasil, 2006).

Os dois ensaios comerciais para a DC selecionados foram o Gold ELISA Chagas (Rem Diagnóstica Ltda., São Paulo, Brasil) e o BioLISA Chagas recombinante (Quibasa-Química Básica Ltda., Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil). Como matriz antigênica do Gold ELISA Chagas são usados antígenos recombinantes e antígenos lisados de epimastigotas de cepas de *T. cruzi* (Gold ELISA Chagas, 2013), enquanto que o BioLISA usa antígeno recombinante K-180-1 (BioLISA Chagas recombinante, 2021). Os ensaios foram realizados segundo as instruções de uso dos fabricantes.

### **Interpretação da sorologia**

Para a interpretação dos dados foi considerada negativa toda amostra com índice de reatividade (IR) inferior a 0,80 e positiva toda amostra com IR

igual ou superior a 1,20, amostras entre os valores (0,80- 1,20) apresentaram índice de reatividade (IR) indeterminado (Santos *et al.*, 2016). Para o diagnóstico final, foi considerado paciente soropositivo aquele que apresentava amostra sorológica reagente frente a pelo menos um antígeno recombinante quimérico no ELISA indireto in *house* e reagente em pelo menos um dos testes de ELISA indireto comerciais, respeitando as recomendações do Ministério da Saúde do Brasil (Dias *et al.*, 2016) e da Organização Pan-americana de Saúde (OPAS, 2018). Todos os testes sorológicos foram realizados no Laboratório Avançado de Saúde Pública do Instituto Gonçalo Moniz - Fiocruz-BA.

### **Contagem de linfócitos T CD4+ e a quantificação da carga viral do HIV-1**

A contagem de linfócitos T CD4+ e a quantificação da carga viral do HIV-1, foram realizadas pelo Laboratório de Apoio Diagnóstico em Infectologia do HU-FURG, por meio do método de citometria de fluxo e transcrição reversa seguida da reação em cadeia da polimerase em tempo real, respectivamente.

### **Pesquisa nos prontuários dos pacientes**

Nos prontuários eletrônicos e físicos foram pesquisados: tempo de diagnóstico da infecção por HIV-1, adesão à terapia antirretroviral (TARV), carga viral e contagem de linfócitos T CD4+.

### **Análise Estatística**

A soroprevalência para anticorpos anti-*T. cruzi*, assim como, as frequências das diferentes variáveis foram calculadas utilizando o software SPSS® 15.1.

## **RESULTADOS**

A taxa de soroprevalência para anticorpos (IgG) anti-*T. cruzi* foi de 0,2% (1), utilizando diferentes antígenos no ELISA. A população do estudo foi composta por 546 pessoas na faixa etária de 18 a 75 anos e idade média de 43 anos (DP±12,5), renda familiar média de R\$ 2.011,96 (DP± 1.958,85), sendo que 47% apresentavam renda familiar igual ou inferior a um salário

mínimo, 54,4% eram do sexo feminino, 60,7% com até oito anos de escolaridade, 82% residentes no município de Rio Grande, 89,5% moravam na área urbana e 18,9% já moraram na área rural. Quanto as características relacionadas à infecção por HIV-1, 85,7% tinham diagnóstico há pelo menos dois anos, 84% com carga viral indetectável e 89,5% com contagem de linfócitos T CD4+ superior a 200 células/mm<sup>3</sup> (**Tabela 3**).

Além do único paciente (T478) soropositivo para todos os testes realizados, três pacientes (T110, T111, T124) foram soropositivos pelo teste Gold ELISA e dois pacientes (T269, T593) apenas com o teste BioLISA recombinante (**Tabela 4**). Nenhum desses pacientes apresentou contagem de linfócitos T CD4+ < 200mm<sup>3</sup> durante o período do estudo, porém dois pacientes (T110 e T124) apresentaram contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 200 mm<sup>3</sup> em exames anteriores. Nos prontuários de dois pacientes (T269 e T111) foi relatada falha na adesão à terapia antirretroviral (TARV). Também foi verificado nos prontuários que nenhum dos pacientes apresentou diagnóstico para DC, embora no ano de 2015 houve suspeita de DC em um paciente (T124), mas os resultados da quimioluminescência e imunofluorescência indireta foram negativos. Assim, foi considerado soropositivo o paciente que apresentou mais de um teste reativo de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde do Brasil (Dias *et al.*, 2016) e OPAS (OPAS, 2018).

## DISCUSSÃO

A coinfeção por *T. cruzi*/HIV constitui-se em problema emergente de saúde pública (Martins-Melo *et al.*, 2022), mas apesar da recomendação de triagem para infecção por *T. cruzi* em pessoas vivendo com HIV, ainda faltam informações sobre prevalência dessa coinfeção em áreas endêmicas (Kesper *et al.*, 2023) como a região sul do estado do Rio Grande do Sul, que apresenta um perfil epidemiológico distinto do HIV-1, onde o subtipo C é mais circulante, diferenciando-se das demais regiões do país (Soares *et al.*, 2003; Almeida *et al.*, 2012; Gräf & Pinto, 2013; Junqueira & Almeida, 2016).

No Brasil, este foi o primeiro estudo que avaliou quatro antígenos recombinantes no teste de ELISA indireto *in house* para o diagnóstico da DC

crônica em pessoas vivendo com HIV-1. Entretanto, a prevalência de 0,2% da coinfeção de *T. cruzi*/HIV-1 registrada neste estudo foi mais baixa do que as prevalências (0,83 - 1,3%) observadas nos estudos realizados em São Paulo em pessoas vivendo com HIV-1 (Almeida *et al.*, 2010; Kesper *et al.*, 2023) e mais próxima da prevalência verificada em portadores de DC (0,5%) no estudo realizado no Rio de Janeiro (Hasslocher-Moreno *et al.*, 2022). Além disso, o soroprevalência registrada neste estudo foi 25 vezes menor do que a observada no estudo também realizado na região sul do estado Rio Grande do Sul, o qual revelou soroprevalência de 5% (10/200) em pessoas vivendo com HIV-1 (Satuffert *et al.*, 2017).

Um fator que pode justificar a diferença entre as prevalências da coinfeção por *T. cruzi*/HIV é pelo fato de que no presente estudo foram utilizados antígenos recombinantes quiméricos, enquanto que nos demais estudos, foram utilizados antígenos totais de lisado de *T. cruzi* ou antígenos de excreção e secreção de *T. cruzi* em pelo menos um dos métodos de imunodiagnóstico empregados (Almeida *et al.*, 2010; Stauffert *et al.*, 2017; Hasslocher-Moreno *et al.*, 2022; Kesper *et al.*, 2023). O desempenho dos testes sorológicos para o DC crônica, está relacionado ao tipo das preparações antigênicas utilizadas para detecção de anticorpos anti-*T. cruzi*. Os antígenos recombinantes quiméricos, utilizados no ELISA *in house*, constituem-se em sequências curtas, conservadas e repetidas de aminoácidos em *T. cruzi*, que melhoram o desempenho dos ensaios em detectar as infecções chagásicas (Santos *et al.*, 2016).

Assim, pode-se afirmar que apenas um paciente apresentou soropositividade para anticorpos anti-*T. cruzi*, de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde do Brasil e OPAS, em que o diagnóstico da DC crônica deve ser baseado na concordância de resultados de dois métodos sorológicos de plataformas distintas e/ou com diferentes preparações antigênicas (Dias *et al.*, 2016; OPAS, 2018). Vale ressaltar que com os testes comerciais não houve concordância entre si, visto que em três pacientes foram soropositivos (T110, T111, T124) pelo teste Gold ELISA, dois pacientes foram soropositivos (T269, T593) pelo teste BioLISA, e um paciente

(T017) apresentou resultado sorológico indeterminado pelo BioLISA, sendo que este teste utiliza somente usa antígenos brutos.

Assim, nesses pacientes não foi confirmada a coinfeção (Dias *et al.*, 2016; OPAS, 2018), pois não houve soropositividade simultânea com os dois testes comerciais ou pelo menos com um antígeno recombinante no ELISA *in house* e ao menos com um dos testes comerciais. Contudo, é importante salientar que pacientes imunocomprometidos podem apresentar resultados falso negativos pela baixa produção de anticorpos, destaca-se os pacientes (T110 e T124) que já apresentaram quadro de imunossupressão em exames anteriores.

A baixa soropositividade para *T. cruzi* impossibilitou a análise de associação com aspectos sócio demográficos da população estudada, tempo de infecção por HIV, carga viral e contagem de células T CD4+. Estudos mostram que pessoas coinfectadas apresentam carga viral significativamente mais elevada do que pacientes não coinfectados ( $p < 0,05$ ) (Almeida *et al.*, 2010; Stauffert *et al.*, 2017). Em relação à contagem de células T CD4+, tem sido observado frequência elevada abaixo de 350 células/mm<sup>3</sup> em pessoas coinfectadas por *T. cruzi*/HIV-1 em comparação com pacientes não coinfectados (Almeida *et al.*, 2010; Stauffert *et al.*, 2017). No entanto, valores de células T CD4+ <200 células/mm<sup>3</sup>, são importantes preditores do risco de reativação da DC em pacientes com HIV-1 (Kesper *et al.*, 2023).

## **CONCLUSÕES**

Apesar da baixa soroprevalência para anticorpos anti-*T. cruzi* em pessoas que vivem com HIV-1 é fundamental a identificação da coinfeção por *T. cruzi*/HIV-1 diante da gravidade de uma possível reativação da doença de Chagas.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

ALMEIDA, S. E., De MEDEIROS, R. M., JUNQUEIRA, D. M., GRAF, T., PASSAES, C. P., BELLO, G., MORGADO, M. G., & GUIMARÃES, L. Temporal dynamics of HIV-1 circulating subtypes in distinct exposure categories in southern Brazil. **Virology journal**. 9:306. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23234345/>

ALMEIDA, E. A. de, RAMOS Jr, N. A., CORREIA, D., SHIKANAI-YASUDA, M. A., Co-infection *Trypanosoma cruzi*/HIV: systematic review (1980–2010). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 2011; 44:762–70. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/cN85tTnkzFGyXpr6ffYsJCp/?lang=en>

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**. 2010 Jul;104(7):447-52. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20303560/>

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. 33,330–331. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27875909/>

BIOLISA Chagas Recombinante, 2021. Disponível em: [https://quibasa.bioclin.com.br/anexos/IUS\\_BIOLISA\\_CHAGAS\\_RECOMBINANTE\\_TRILINGUE.pdf](https://quibasa.bioclin.com.br/anexos/IUS_BIOLISA_CHAGAS_RECOMBINANTE_TRILINGUE.pdf)

BRASIL, Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico de HIV/Aids**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Número Especial | ISSN: 1517-1159. Dez. (2022 b); Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2022/boletim-epidemiologico-de-hiv-aids-numero-especial-dez-2022/view>

BRASIL, Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Available at [apeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos](https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/2013/hiv-aids/pcdt_manejo_adulto_12_2018_web.pdf/view). (2022c). Disponível em: [https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/2013/hiv-aids/pcdt\\_manejo\\_adulto\\_12\\_2018\\_web.pdf/view](https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/2013/hiv-aids/pcdt_manejo_adulto_12_2018_web.pdf/view)

BRASIL, Ministério da Saúde. Recomendações sobre o diagnóstico parasitológico, sorológico e molecular para confirmação da doença de Chagas aguda e crônica. **Revista de Patologia Tropical**. out-dez;42(4):475-8. 2013a. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/iptsp/article/view/28060>

BRASIL, Ministério da Saúde. Recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento da co-infecção *Trypanosoma cruzi*: vírus da imunodeficiência humana. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. jul-ago;39(4):392-415. 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/MgPr6Scb6tjNGg7YsXQdX4z/?lang=pt>.

CLARK, E. H., & BERN, C., Chagas Disease in People with HIV: A Narrative Review. **Tropical medicine and infectious disease**. Nov 9;6(4):198. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34842854/>

DEL-REI, R. P., LEONY, L. M., CELEDON, P. A. F., ZANCHIN, N. I. T., REIS, M. G. D., GOMES, Y. M., SCHIJMAN, A. G., LONGHI, S. A., & SANTOS, F. L. N. Detection of anti-*Trypanosoma cruzi* antibodies by chimeric antigens in chronic Chagas disease-individuals from endemic South American countries. **PLoS One**; 14(4):e0215623. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30998741/>

DIAS, J. C. P., RAMOS, J. R., NOVAES, a., et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v.25 n. esp. 2016. Disponível em: [http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-49742016000500007](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742016000500007)

DOPICO, E., DEL-REI, R. P., ESPINOZA, B., UBILLOS, I., ZANCHIN, N. I. T., SULLEIRO, E., MOURE, Z., CELEDON, P. A. F., SOUZA, W. V., DA SILVA, E. D., GOMES, Y. M., & SANTOS, F. L. N. Immune reactivity to *Trypanosoma cruzi* chimeric proteins for Chagas disease diagnosis in immigrants living in a non-endemic setting. **BMC infectious diseases**. ;19(1):251. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30871504/>

GRÄF, T. & PINTO, A. R. The increasing prevalence of HIV-1 subtype C in Southern Brazil and its dispersion through the continent. **Virology**. 2013 Jan 5;435(1):170-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22999094/>

HASSLOCHER-MORENO, A. M., SOUSA, A. S. de. XAVIER, S. S., MENDES, F. de S. N. S., NUNES, E. P., GRINSZTEJN, B. G. J., & MEDIANO, M. F. F. Epidemiological-clinical profile and mortality in patients coinfecting with *Trypanosoma cruzi*/HIV: experience from a Brazilian reference center. **Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical**, 55, e0240-2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0240-2022>

JUNQUEIRA, D. M. & ALMEIDA, S. E. HIV-1 subtype B: Traces of a pandemic. **Virology**. 2016 Aug;495: 173-84. doi: 10.1016/j.virol.2016.05.003. Epub 2016 May 23. PMID: 27228177. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27228177/>

KESPER, N., IGNÁCIO Jr, J. C., ROCCI, R. A., CUNHA, M. A., LINDOSO, J. A. L. Prevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in a cohort of people living with HIV/AIDS from an urban area. **Epidemiology and infection**. 2023 Apr 25;151: e72. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10204131/>

MARTINS-MELO, F. R., CASTRO, M. C., WERNECK, G. L., & HEUKELBACH, J. Mortes relacionadas à doença de Chagas e à coinfeção HIV/AIDS no Brasil: uma análise de base populacional em âmbito nacional, **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Volume 116, Edição 6, junho de 2022, páginas 579 –588.

<https://doi.org/10.1093/trstmh/trab183>

NIH, National Institutes of Health, **Office of AIDS Research**. 2023. Disponível em: <https://www.oar.nih.gov/>

OPAS, Organização Pan Americana de Saúde; Doença de Chagas; 2022. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/13-4-2022-menos-10-dos-infectados-com-doenca-chagas-recebem-diagnostico-e-tratamento>

OPAS, Organização Pan Americana de Saúde; **Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas disease**. Washington, D.C.; 2019. Disponível em: [https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=14906:paho-issues-new-guide-for-diagnosis-and-treatment-of-chagas-disease&Itemid=0&lang=pt#gsc.tab=0](https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14906:paho-issues-new-guide-for-diagnosis-and-treatment-of-chagas-disease&Itemid=0&lang=pt#gsc.tab=0)

OPAS, Organização Pan-Americana da Saúde. **Guia para o diagnóstico e tratamento de doença de Chagas**. Washington, DC; 2018. Disponível em: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/>

REIMER-MCATEE, M.J.; MEJIA, C.; CLARK, T.; TERLE, J.; PAJUELO, M.J.; CABEZA, J.; LORA, M.H.; VALENCIA, E.; CASTRO, R.; LOZANO, D.; 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. **The American journal of tropical medicine and hygiene**. 105, 643–650. 2021.

SANTOS, F. L. N., CAMPOS, A. C. P., AMORIM, L. D. A. F., SILVA, E. D., ZANCHIN, N. I. T., CELEDON, P. A. F., DEL-REI, R. P., KRIEGER, M. A., GOMES, Y. M., Highly Accurate Chimeric Proteins for the Serological Diagnosis of Chronic Chagas Disease: A Latent Class Analysis. **The American journal of tropical medicine and hygiene**. Nov; 99(5):1174-1179. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30226130/>

SANTOS, F. L. N., CELEDON, P. A. F., ZANCHIN, N. I. T., DE ARRUDA CAMPOS BRASIL, T., FOTI, L., DE SOUZA, W. V., SILVA, E. D., DE MIRANDA GOMES, Y., & KRIEGER, M. A. Performance assessment of four chimeric *Trypanosoma cruzi* antigens based on antigen-antibody detection for diagnosis

of chronic chagas disease. **PLoS ONE**, 11(8), 1–15. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27517281/>

SOARES, E. A., SANTOS, R. P., PELLEGRINI, J. A., SPRINZ, E., TANURI, A., SOARES, M. A. Epidemiologic and molecular characterization of human immunodeficiency virus type 1 in southern Brazil. **Journal of acquired immune deficiency syndromes**, v. 34, n. 5, p. 520-6, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14657764/>

SOUTO, B., TRIUNFANTE, V., SANTOS-PEREIRA, A., MARTINS, J., ARAÚJO, P. M. M., OSÓRIO, N. S. Evolutionary dynamics of HIV-1 subtype C in Brazil. **Scientific Reports**. Nov 29; 11(1): 23060. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34845263/>

STAUFFERT, D., SILVEIRA, M. F., da, MESENBURG, M. A., MANTA, A. B., DUTRA, A. da S., BICCA, G. L. de O., & VILLELA, M. M. Prevalence of *Trypanosoma cruzi*/HIV coinfection in southern Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, 21(2), 180–184. 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjid/a/7TbH6M47TwThTtqPVYcrdBm/?format=pdf>

WHO. **World Health Organization**. Chagas disease (American trypanosomiasis). Geneva: 2023. Disponível em: [https://www.who.int/health-topics/chagas-disease#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/chagas-disease#tab=tab_1)

**Tabela 3** – Resultados referentes aos fatores sócio demográficos, tempo de diagnóstico da infecção por HIV-1, carga viral e contagem de linfócitos T CD4+ relacionados à soropositividade para anticorpos anti-*Trypanosoma cruzi* em pessoas atendidas em um hospital público do sul do Rio Grande do Sul, Brasil (n=546).

Variáveis	Nº de pessoas*		Soropositividade**
	N	(%)	(%)
<b>Sexo</b>			
Feminino	297	54,4	0,00
Masculino	249	45,6	0,34
<b>Faixa etária</b>			
< 40 anos	237	43,4	0,00
≥ 40 anos	309	56,6	0,97
<b>Anos de estudo</b>			
≤ 8 anos	330	60,7	0,30
≥ 9 anos	240	39,3	0,00
<b>Renda familiar</b>			
≤1.220	246	47,0	0,00
1.221 a 2.240	138	26,3	0,72
≥2.241	140	26,7	0,00
<b>Zona da residência</b>			
Urbana	450	89,5	0,22
Rural	53	10,5	0,00
<b>Já morou na zona rural</b>			
Sim	103	18,9	0,00
Não	441	81,1	0,23
<b>Municípios</b>			
Rio Grande – RS	445	82,0	0,22
Demais cidades	98	18,0	0,00
<b>Tempo de infecção por HIV-1</b>			
≤ 1 ano	78	14,3	0,00
≥ 2anos	468	85,7	0,21
<b>Carga viral</b>			
Não Detectável	457	84,0	0,00
Detectável	87	16,0	1,15
<b>T CD4+</b>			
< 200 células	51	10,5	0,00
> 200 células	433	89,5	0,23

\*Todos os respondentes. \*\*Soropositividade simultânea para anticorpo (IgG) anti-*Trypanosoma cruzi* em ensaios imunoenzimáticos (ELISA) indiretos *in house* e comerciais, utilizando diferentes antígenos.

**Tabela 4** – Resultados pesquisa de anticorpos anti-*Trypanosoma cruzi* em pessoas que vivem com HIV-1 que apresentaram soropositividade ou resultado indeterminado em pelo menos um teste sorológico.

Paciente (Sexo; idade)	ELISA <i>in house</i>				BioLISA*	Gold ELISA**	CD4+	CV	Tempo infecção por HIV
	IBMP 8.1	IBMP 8.2	IBMP 8.3	IBMP 8.4					
T017 (M; 37)	N	N	N	N	Ind	NR	1208	Zero	4 anos
T110 (F; 62)	N	N	N	N	N	+	521	Zero	11 anos
T111 (M; 47)	N	N	N	N	N	+	778	4420	9 anos
T124 (F; 41)	N	N	N	N	N	+	467	Zero	14 anos
T269 (M; 35)	N	N	N	N	+	N	538	Zero	12 anos
T478 (M; 34)	+	+	+	+	+	+	603	Zero	4 anos
T593 (F; 53)	N	N	N	N	+	N	1316	Zero	7 anos

Sexo: F - feminino; M - masculino; CV: carga viral; CV Indetectável = zero; CV detectável: > 40 cópias; CD4+: contagem de CD4+/mm<sup>3</sup>; Amostra soropositiva: índice de reatividade (IR) >1,20; soronegativa: índice de reatividade (IR) <0,80; Ind: indeterminada, IR entre 0,8 e 1,20; NR: teste não realizado.

\* BioLISA Chagas recombinante (Quibasa-Química Básica Ltda. Belo Horizonte, MG, Brasil).

\*\*Gold ELISA Chagas (Rem Diagnóstica Ltda. São Paulo, Brasil)

## 6 – MANUSCRITO II

Manuscrito a ser submetido ao periódico Cadernos de Saúde Pública, Fator de impacto 2,735, Qualis A1 Medicina II CAPES.

### **Capacidade de reconhecimento do vetor de doença de Chagas por pessoas vivendo com HIV-1 atendidas em um hospital público de região endêmica do extremo sul do Brasil**

Camila Costa Schramm, Priscila Wittemberg Azevedo, Muna Ghalib Ahmad Yussef, Gabriela Torres Mattos, Jussara Maria Silveira, Rossana Patricia Basso, Luisa Dias da Mota, Luciana Farias da Costa de Avila, Joice Simionato Vettorello, Maíba Mikhael Nader, Carlos James Scaini

#### **RESUMO**

A doença de Chagas (DC) é uma doença parasitária causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*. Apesar dos avanços do controle vetorial no Brasil, persiste o risco desse tipo de transmissão. O estado do Rio Grande do Sul, constitui-se em área endêmica da DC, com risco limitado principalmente à transmissão por espécies de triatomíneos nativas. Este estudo teve como objetivo determinar a frequência de reconhecimento do vetor de *T. cruzi* em pessoas vivendo com HIV-1, atendidas em um hospital público da região Sul do Rio Grande do Sul, Brasil. A coleta de dados de 750 pacientes foi realizada pela aplicação de questionário estruturado e pesquisa nos prontuários. Dos 492 respondentes, 26% citaram corretamente que as ilustrações do mostruário tratavam-se do vetor de *T. cruzi* (“barbeiro” ou “chupão”). Quanto as variáveis sócio demográficas, foi observado que: pessoas do sexo masculino apresentaram 80% mais chance de reconhecer o vetor do que o sexo feminino, pessoas com renda familiar acima de um salário mínimo apresentaram 84% mais chance de reconhecer o vetor do que aquelas que têm uma renda inferior; residentes na área urbana apresentaram 46% menos chance de reconhecer o vetor em relação as pessoas da área rural; pessoas com mais de oito anos de escolaridade apresentaram duas vezes mais chance de reconhecer o vetor do que aquelas com até oito anos de escolaridade; residentes nos municípios de Canguçu, Herval e Piratini apresentaram quatro vezes mais chance de identificar o vetor do que os residentes em Rio Grande e 94% mais chance do que residentes dos outros municípios estudados do sul do Estado. Conclui-se que a baixa frequência de reconhecimento do vetor é motivo de preocupação para uma região considerada endêmica para DC, necessitando ações educacionais por meio de programas ou ações que visam informar a população sobre a doença de Chagas e sobre seu vetor.

**Palavras-chave:** Triatomíneo, vetor, *Trypanosoma cruzi*, HIV.

## INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DC) ou tripanossomíase americana é uma doença tropical negligenciada, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* (Engels & Zhou, 2020). Esse protozoário apresenta como hospedeiros vertebrados espécies de mamíferos, incluindo os humanos e como hospedeiros invertebrados insetos hemípteros da família Reduviidae e subfamília Triatominae (Guhl & Ramírez, 2021). A DC é um problema de saúde pública na América Latina, que acomete mais de 6 milhões de pessoas, causa em média 4 mil óbitos por ano e cerca de 70 milhões de pessoas vivem em áreas de risco (OPAS, 2022).

A dispersão da DC no Brasil teve relação direta com a presença de triatomíneos nas habitações humanas (Vinhaes & Dias, 2000). Entre 1950 e 1951, foi realizada a primeira Campanha de Profilaxia da Doença de Chagas, conduzida pelo Serviço Nacional de Malária. Na década de 1970 foi estruturado o Programa de Controle da Doença de Chagas (PCDCh), sob coordenação da Superintendência de Campanhas de Saúde Pública (SUCAM). Esse programa foi executado em três fases: mapeamento das áreas de infestações domiciliares por triatomíneos, aplicação de inseticidas de ação residual nas habitações e vigilância entomológica (Silveira & Pimenta-Júnior, 2011). No ano de 1991, foi criada a Iniciativa do Cone Sul para desenvolver estratégias para eliminação do vetor *Triatoma infestans*, principal vetor de *T. cruzi* na região (Schofield & Dias, 1999). Em 2006, o Brasil recebeu a certificação internacional conferida pela Organização Pan-Americana da Saúde, como área livre da transmissão pelo *Triatoma infestans* (OPAS, 2006).

Apesar dos avanços do controle vetorial, ainda persiste o risco desse tipo de transmissão por diferentes fatores, como a domiciliação de espécies silvestres de triatomíneo (Dias *et al.*, 2016). O estado do Rio Grande do Sul constitui-se em área endêmica de transmissão vetorial domiciliar submetida as operações de controle químico no PCDCh. Atualmente, esse Estado apresenta risco limitado à transmissão por espécies de triatomíneos nativos (Silveira & Dias, 2011). Estudos realizados na região Sul do Estado registraram que as espécies de triatomíneos mais frequentes no intradomicílio e peridomicílio

foram *Triatoma rubrovaria* (>90%), *Panstrongylus tupynambai*, *T. circummaculata* e *T. carvalhoi* e os municípios de Canguçu, Piratini, Pinheiro Machado e Santana da Boa Vista obtiveram os principais índices de capturas de triatomíneos (Priotto *et al.*, 2014; Bianchi *et al.*, 2021).

O perfil típico do paciente com DC mudou devido ao aumento da idade e as comorbidades associadas (Pérez-Molina & Molina, 2018). Entre as comorbidades, destaca-se a coinfeção por *T. cruzi* e pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), devido a atual sobreposição da distribuição geográfica de ambas e da gravidade da reativação da DC em pessoas vivendo com HIV imunocomprometidas (NIH, 2023). A reativação da DC geralmente apresenta-se como meningoencefalite e/ou miocardite aguda, embora os pacientes coinfectados por *T. cruzi*/HIV possam desenvolver manifestações cardíacas e gastrointestinais clássicas da DC crônica (Clark & Bern, 2021). Sendo portanto a reativação da DC condição definidora de síndrome da imunodeficiência adquirida (Brasil, 2022c).

Diante do exposto, a sustentabilidade das ações de prevenção e controle da DC passa pela participação comunitária (Abad-Franch, *et al.*, 2011). Assim, as políticas educacionais devem ser mais efetivas, a fim de informar a população, visando a participação da comunidade de modo permanente como estratégia para prevenção de novos casos de DC por transmissão vetorial (Villela *et al.*, 2006). Além disso, pesquisas que permitam identificar as carências no que diz respeito aos conhecimentos da comunidade podem subsidiar as ações em saúde ampliando o alcance e a efetividade junto à população (Dias *et al.*, 2016). Assim, este estudo que tem como objetivo observar a capacidade de reconhecimento do vetor de *T. cruzi* por pessoas que vivem com HIV-1, atendidas em um hospital de referência para o diagnóstico e tratamento HIV/aids em região endêmica de DC no extremo sul do Brasil e determinar os fatores sócio demográficos associados.

## **METODOLOGIA**

### **Tipo de estudo e sujeito da pesquisa**

Trata-se de um estudo transversal de abordagem quantitativa descritiva em pessoas que vivem com HIV-1, atendidas no Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Jr da Universidade Federal do Rio Grande (HU-FURG), vinculado à Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), centro de referência para o diagnóstico e tratamento de HIV/aids no Sul do estado de Rio Grande do Sul. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa na Área da Saúde - FURG (CEPAS 255/2018).

### **Cálculo do tamanho amostral**

O tamanho amostral foi calculado, levando-se em conta a média anual de 1839 pessoas que vivem com HIV-1 atendidas no HU-FURG, frequência esperada do reconhecimento do vetor de 54,7% (Stauffert *et al.*, 2017), intervalo de confiança de 95% e margem de erro de 5%, acrescido de 10% para possíveis perdas (EPI INFO 7,0). Dessa forma, a amostragem mínima seria de 348, sendo que efetivamente 750 pessoas participaram do estudo.

### **Crítérios de inclusão e exclusão**

Os fatores de inclusão considerados foram pessoas vivendo com HIV-1 atendidas no HU-FURG, idade igual ou superior a 18 anos, residir na região sul do estado do Rio Grande do Sul e como fator de exclusão, pessoas que não apresentavam integridade mental e física para participar do estudo. Os pacientes foram convidados a participar deste estudo e aqueles que concordaram assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido **(Apêndice I)**.

### **Aplicação do questionário epidemiológico**

Um questionário epidemiológico estruturado **(Apêndice II)**, do tipo entrevista, foi aplicado no período de março de 2019 a fevereiro de 2020. Os participantes foram entrevistados em uma sala reservada no ambulatório ou no leito hospitalar do HU-FURG. Nesse questionário foram investigadas as

características sócio demográficas e se as pessoas do estudo reconheciam o vetor de *T. cruzi*. Para isso, foi apresentado a cada entrevistado um mostruário com ilustrações de três gêneros (*Panstrongylus*, *Triatoma*, *Rhodnius*) do triatomíneo vetor (Jurberg *et al.*, 2014), e a seguir foi perguntando que insetos são esses e se já os visualizam na sua residência (**Apêndice III**).

### **Controle de Qualidade**

O controle de qualidade dos dados foi garantido pela supervisão contínua do trabalho de campo. Após a codificação dos dados dos questionários, esses foram lançados duplamente em um banco de dados constituído com o auxílio do programa Epi-Data 5.01. A partir da dupla digitação realizada por duas pesquisadoras foi realizada uma análise de coerência e consistência dos dados, ajustando possíveis divergências.

### **Análise Estatística**

Os dados foram analisados por meio do software estatístico STATA, versão 18.1. Realizou-se uma análise descritiva das variáveis independentes a fim de caracterizar a amostra. As variáveis independentes desempenham um papel fundamental na descrição e mensuração dos fatores que influenciam os problemas investigados neste estudo. Essas variáveis foram extraídas dos instrumentos de coleta de dados e incluem informações como sexo, nível de escolaridade, faixa etária, renda familiar, município de residência, histórico de residência em áreas rurais, área de residência atual, contagem de CD4+ e carga viral. O desfecho do estudo consiste no reconhecimento do vetor (triatomíneo).

Na análise bivariada empregou-se o teste Qui-quadrado para calcular a razão de Odds (OR), com intervalo de confiança de 95%, visando avaliar as associações entre diferentes variáveis, considerando nível de significância de 5%.

## RESULTADOS

A população deste estudo foi composta por 750 pessoas, sendo 53,6% do sexo feminino, 51,9% da faixa etária de 40 anos ou mais, 61,6% com até oito anos de estudo, 60,1% apresentavam renda familiar superior a um salário mínimo, 53,2% moravam em residência com três pessoas ou mais, 89,2% moravam na área urbana e 20,5% já moraram na área rural. Além disso, 88,5% das pessoas apresentavam contagem de linfócitos T CD4+ > 200 células/mm<sup>3</sup> e 84,7% com carga viral indetectável (zero).

Quando foi perguntado aos 750 entrevistados sobre o reconhecimento do vetor, 65,6% responderam. Entre os 492 respondentes, 26% citaram corretamente que as ilustrações do mostruário tratavam-se do vetor de *T. cruzi* (“barbeiro” ou “chupão”). Vale ressaltar que 4,5% dos entrevistados confundiram os triatomíneos com outros insetos da classe Hemiptera (“percevejo” / Cimidae, “fede-fede” Pentatomidae e “pulgão” / Aphididae), 63% responderam tratar-se de insetos de outras classes (Blattaria, Coleoptera, Diptera) e 6,5% responderam tratar-se de aracnídeos, demonstrando importante desconhecimento sobre o tema. Além disso, das 130 das pessoas que afirmaram terem visto o vetor nas residências, apenas 15,4% reconheceram o vetor.

Quanto as variáveis sócio demográficas, foi observado que entre os respondentes, as pessoas do sexo masculino apresentaram 80% (IC95%: 1,18-2,80) mais chance de reconhecer o vetor do que o sexo feminino, pessoas com renda familiar acima de um salário mínimo apresentaram 84% (IC95%: 1,19-2,87) mais chance de reconhecer o vetor do que aquelas que têm uma renda inferior, residentes na área urbana apresentaram 46% (IC95%: 0,24-0,86) menos chance de reconhecer o vetor em relação a pessoas da área rural e pessoas com mais de oito anos de escolaridade apresentaram duas vezes (IC95%: 1,36-3,10) mais chance de reconhecer o vetor do que aquelas com até oito anos de escolaridade (**Tabela 5**).

A procedência das pessoas por município foi a seguinte: Rio Grande (82,4%), São José do Norte (5,8%), Jaguarão (4,1%), Canguçu (2,9%), Arroio

Grande (1,1%), Pelotas (0,9%), Santa Vitoria do Palmar (0,8%), Herval (0,8%), Tavares (0,4%), Cerrito (0,3%), Chuí, Capão do Leão, Morro Redondo, Piratini, e Pedro Osório (0,5%). Vale ressaltar que os residentes nos municípios de Canguçu, Herval e Piratini apresentaram quatro vezes (IC95%: 1,63-10,09) mais chance de identificar o vetor do que os residentes em Rio Grande e 94% (1,08-3,48) mais chance do que residentes dos outros municípios do estudo.

## DISCUSSÃO

A relevância dos resultados deste estudo pode ser justificada sob diferentes aspectos: (1) trata-se do primeiro estudo envolvendo pacientes com HIV-1, visando verificar a capacidade desses em reconhecer o vetor de *T. cruzi*; (2) a região sul do estado do Rio Grande é endêmica para DC; (3) a importância da coinfeção de *T. cruzi*/HIV-1 (Brasil, 2022).

A capacidade das pessoas vivendo com HIV-1 deste estudo em reconhecer o triatomíneo vetor é preocupante, visto que entre os respondentes, apenas 26% (128/492) identificaram corretamente o vetor de *T. cruzi*. Assim, 74% (364/492) dos respondentes não reconheceram o vetor, sendo que 4,5% (22/492) confundiram o vetor (triatomíneo) com outros insetos da Ordem Hemiptera, embora os hemípteros das diferentes subordens e famílias apresentem diferenças morfológicas importantes entre si (Imenes & Ide, 2002; Argolo *et al.*, 2008; Galvão & Jurberg, 2014).

Vale ressaltar que no presente trabalho as respostas não foram induzidas, ou seja, o paciente não sabia que se tratava de uma pesquisa relacionada a DC, o que difere da maioria dos estudos. Assim, os resultados contrastam com outros estudos que mostram frequências elevadas de reconhecimento do vetor por diferentes populações: 89,1% (155/174) de pessoas adultas e 66,7% (92/138) de crianças no município de Bambuí, MG (Villela *et al.*, 2009); 58,3% (45/77) da população rural do sul do Rio Grande do Sul (Rosenthal *et al.*, 2020); 54,7% (41/75) em pacientes cardiopatas do município de Pelotas, RS (Dutra *et al.*, 2021); 95,2% (59/62) em moradores do município de Barra, BA (Novais *et al.*, 2022).

Deste modo, a baixa frequência de reconhecimento do vetor no presente estudo é motivo de alerta para uma região considerada endêmica para DC, visto que a participação comunitária é a principal estratégia para a manutenção da vigilância entomológica da DC, essencial para a manutenção da atual condição de controle da transmissão vetorial no Brasil (Abad-Franch, *et al.*, 2011; Dias *et al.*, 2016). No entanto, vale ressaltar que nos estudos realizados no Rio Grande do Sul (Rosenthal *et al.*, 2020; Dutra *et al.*, 2021) os sujeitos das pesquisas apresentaram baixo a moderado conhecimento quando comparados aos estudos realizados em Minas Gerais (Villela *et al.*, 2009) e Bahia (Novais *et al.*, 2022).

Resultados importantes foram observados relacionados aos aspectos sócio demográficos da população estudada. Os residentes nos municípios de Canguçu, Herval e Piratini apresentaram mais chance de reconhecer o vetor do que os residentes de Rio Grande e de outros municípios estudados do sul desse Estado. Resultados semelhantes foram observados em um estudo com pacientes cardiopatas, onde verificou que residentes dos municípios de Canguçu, Herval, Pinheiro Machado e Piratini apresentaram a maior frequência (81,8%) de reconhecimento do vetor (Dutra *et al.*, 2021). Esse resultado provavelmente pode ser explicado pelo fato que esses municípios apresentam histórico de alta infestação de triatomíneos (Baruffa & Alcântara Filho, 1985) e que atualmente estão entre os municípios que apresentam o maior número de registros de triatomíneos (Priotto *et al.*, 2014; Bianchi *et al.*, 2021), o que pode contribuir para maior consciência da importância da DC e a capacidade de reconhecer o vetor de *T. cruzi*.

Quanto à área de residência (urbana ou rural), os moradores de áreas urbanas apresentaram 46% menos chance de reconhecer o vetor em relação as pessoas da área rural. Isso pode estar relacionado à maior visibilidade que a DC tem entre pessoas do meio rural, que são as que recebem ações direcionadas ao controle dos vetores devido ao caráter de transmissão predominante nessas áreas (Villela *et al.*, 2009). O resultado deste estudo está de acordo com o obtido na pesquisa realizada no Vale do Jequitinhonha, MG, em que os moradores da zona rural apresentam maior capacidade de

reconhecer o vetor do que os da área urbana (Dias *et al.*, 2016). Entretanto, no presente estudo, o fato de pessoas terem morado na zona rural não foi significativo em relação ao reconhecimento do vetor, diferente do observado em pacientes com cardiopatias do município de Pelotas, RS (Dutra *et al.*, 2021).

Neste estudo os respondentes do sexo masculino apresentaram 80% mais chance de reconhecer o vetor do que o sexo feminino. Este resultado está de acordo com o resultado do estudo realizado em Pelotas, RS (Dutra *et al.*, 2021) e discorda do resultado da pesquisa realizada em Bambuí, MG, onde não houve diferença entre os sexos ( $p > 0,05$ ) (Villela *et al.*, 2009). Além disso, no presente estudo, as pessoas com maior renda familiar e escolaridade apresentaram mais chance de reconhecer o vetor, do que aquelas com menor renda familiar e escolaridade. Dutra *et al.*, (2021) citam que pessoas alfabetizadas apresentam maior capacidade de identificar o triatomíneo do que pessoas analfabetas. Essas duas variáveis, renda e escolaridade, podem estar associadas, pois pessoas com famílias de maior renda geralmente têm mais recursos para investir em educação e oportunizar diferentes experiências de aprendizado, o que pode determinar maior conhecimento sobre DC e capacidade de reconhecer o vetor.

Conclui-se que a baixa frequência para o reconhecimento do vetor de *T. cruzi* é motivo de alerta para uma região considerada endêmica para DC, necessitando ações educacionais, pois entre os fatores associados ao reconhecimento do vetor destaca-se a maior escolaridade e renda familiar, assim como a sua maior visibilidade em pessoas que viveram em área rural ou municípios que apresentam importantes índices de captura de triatomíneos. Incluindo ações voltadas a pessoas que vivem com HIV pelo risco que apresentam ao desenvolver formar graves da doença.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABAD-FRANCH, F., VEGA, M. C., ROLÓN, M. S., SANTOS, W. S., ROJAS DE ARIAS A. Community participation in Chagas disease vector surveillance: systematic review. **PLoS neglected tropical diseases** 2011; 5(6):e1207. Disponível <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001207>

ARGOLO, A. M., FELIZ, M., PACHECO, R., & COSTA, J. Doença de Chagas e seus principais vetores no Brasil 2008. Fundação Oswaldo Cruz Programa Integrado de Doença de Chagas (PIDC). **Instituto Oswaldo Cruz Ação comemorativa do centenário de descoberta da doença de Chagas**. 2008. Disponível [https://www.saude.gov.br/images/imagens\\_migradas/upload/arquivos/2012-05/cartilha-chagas.pdf](https://www.saude.gov.br/images/imagens_migradas/upload/arquivos/2012-05/cartilha-chagas.pdf)

BARUFFA, G. & ALCÂNTARA FILHO, A. Inquérito sorológico e entomológico da infecção pelo *T. Cruzi* na Região Sul do Rio Grande do Sul. **Annales de la Société Belge de Medecine Tropicale**, vol. 65, no. 1, suppl. 1, pp. 171-179. 1985. PMID: 3931582. Disponível em: <https://lib.itg.be/open/asbmt/1985/1985asbms171.pdf>

BIANCHI, T. F., JESKE, S., GRALA, A. P. D. P., LEON, I. F. D., BEDIN, C., MELLO, F. D., & VILLELA, M. M. Current situation of Chagas disease vectors (Hemiptera, Reduviidae) in Southern Rio Grande do Sul State, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, 63. 2021b. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rimtsp/a/LhkvFsMgp8PZ353ZtcMKmjH/>

BRASIL, Ministério da Saúde, **Boletim Epidemiológico**, Número especial, abril Territorialização e vulnerabilidade para Doença de Chagas. (2022 a). Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2022/boletim-especial-de-doenca-de-chagas-numero-especial-abril-de-2022>

BRASIL, Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Available at

apêuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos. (2022c). Disponível em: [https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/2013/hiv-aids/pcdt\\_manejo\\_adulto\\_12\\_2018\\_web.pdf/vie](https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/2013/hiv-aids/pcdt_manejo_adulto_12_2018_web.pdf/vie)

CLARK, E. H., & BERN, C., Chagas Disease in People with HIV: A Narrative Review. **Tropical medicine and infectious disease**. Nov 9;6(4):198. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34842854>.

DIAS, J. C. P., RAMOS, J. R., NOVAES, a., et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v.25 n. esp. 2016. Disponível em: [http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-49742016000500007](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742016000500007)

DUTRA, A. S., STAUFFERT, D., BIANCHI, T. F., RIBEIRO, D. R., VILLELA, M. M. Seroprevalence of Chagas disease in Southern Brazilian cardiac patients and their knowledge about the parasitosis and vectors. **Brazilian journal of biology**. 2021; 81:867-71. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33053119/>

ENGELS, D. & ZHOU, X. N. Neglected tropical diseases: an effective global response to local poverty-related disease prioritie. **Infectious diseases of poverty**, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40249-020-0630-9>

GALVÃO, C. & JURBERG, J. Introdução. In: Galvão C (Ed.), Vetores da doença chagas no Brasi, **Sociedade Brasileira de Zoologia**, Curitiba, pp. 5–14. 2014. Disponível em: [https://www.fiocruz.br/ioc/media/vetores\\_doenca\\_chagas\\_brasil\\_norte.pdf](https://www.fiocruz.br/ioc/media/vetores_doenca_chagas_brasil_norte.pdf)

GUHL, F. & RAMÍREZ, J. D. Pobreza, Migração e Doença de Chagas. **Current Tropical Medicine Reports**. 8, 52–58 (2021). Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/348399767\\_Poverty\\_Migration\\_and\\_Chagas\\_Disease](https://www.researchgate.net/publication/348399767_Poverty_Migration_and_Chagas_Disease)

NIH, National Institutes of Health, **Office of AIDS Research**. 2023. Disponível em: <https://www.oar.nih.gov/>

IMENES, S. de L. & IDE. S. Principais grupos de insetos pragas em plantas de interesse econômico Centro de Pesquisa e Desenvolvimento de Sanidade Vegetal, **Instituto Biológico**. São Paulo – SP. v.64, n.2, p.235-238, jul./dez., 2002 Disponível em: [http://www.biologico.agricultura.sp.gov.br/uploads/docs/bio/v64\\_2/ide.pdf](http://www.biologico.agricultura.sp.gov.br/uploads/docs/bio/v64_2/ide.pdf)

JURBERG, J., RODRIGUES, J. M. S., MOREIRA, F. F. F., DALE, C., CORDEIRO, I. R., LAMAS, Jr, V. D., GALVÃO, C & ROCHA, D. S. Atlas iconográfico dos triatomíneos do Brasil (vetores da doença de Chagas) Laboratório Nacional e Internacional de Referência em Taxonomia de Triatomíneos. **Instituto Oswaldo Cruz** – Rio de Janeiro 2014. Disponível em: [https://www.fiocruz.br/ioc/media/Atlas\\_triatominio\\_jurberg.pdf](https://www.fiocruz.br/ioc/media/Atlas_triatominio_jurberg.pdf)

NOVAIS, J. M. C. B., SANTOS, J. S. S., SANTOS, J. P. DOS, PAUDA, A. D. DE, PEREIRA, A. B., GALLAS, C. E. S. & SANTOS, F. dos. Conhecimento sobre triatomíneos e doença de Chagas em habitantes do município da Barra, Bahia. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**. 11, 14 (out. 2022), e265111436181. Disponível em: DOI:<https://doi.org/10.33448/rsd-v11i14.36181>.

OPAS, Organização Pan Americana de Saúde; Doença de Chagas; 2022. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/13-4-2022-menos-10-dos-infetados-com-doenca-chagas-recebem-diagnostico-e-tratamento>

OPAS/OMS. Organização Pan-Americana da Saúde Certificação do Brasil como área interrompida de transmissão da doença de Chagas pelo *Triatoma infestans*. **Relatório Técnico do Ministério da Saúde do Brasil**, 2006.

PÉREZ-MOLINA, J. A., MOLINA, I., Chagas disease. **Lancet**. Jan 6;391 (10115):82-94. 2018. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31612-4. Epub 2017 Jun 30. PMID: 28673423

PRIOTTO, M. da C. M., DOS SANTOS, C. V., DE MELLO, F., FERRAZ, M. L. e VILLELA, M. M., Aspectos da Vigilância Entomológica da Doença de Chagas no Sul do Rio Grande do Sul, Brasil. **Rev. Patol. Trop**. Vol. 43 (2): 228-238. Abr-Jun. 2014.

ROSENTHAL, L. D., VIEIRA, J. N., VILLELA, M. M., JESKE, S., BIANCHI, T. F. Conhecimentos sobre a doença de Chagas e seus vetores e habitantes de área endêmica do Rio Grande do Sul, Brasil. **Caderno de Saúde Coletiva**. 2020;28:345-52. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/cadsc/a/bmdDjhmHjWLRWMTZNDNzFYH/?lang=pt>

SANTOS, F. L. N., CAMPOS, A. C. P., AMORIM, L. D. A. F., SILVA, E. D., ZANCHIN, N. I. T., CELEDON, P. A. F., DEL-REI, R. P., KRIEGER, M. A., GOMES, Y. M., Highly Accurate Chimeric Proteins for the Serological Diagnosis of Chronic Chagas Disease: A Latent Class Analysis. **The American journal of tropical medicine and hygiene**. Nov; 99(5):1174-1179. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30226130/>

SILVEIRA, A. C. & DIAS, J. C. P. O controle da transmissão vetorial. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 44 supl 2:52-63. 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/bq4PkDwP8qRDsJMCSGcbsSc/>

SILVEIRA, A. C. & PIMENTA-JÚNIOR, F. A inserção institucional do controle da doença de Chagas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 44(Supl. 2):19-24. 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/CvByDf6DCpcGLLsKxzPsPps/abstract/?lang=pt>

STAUFFERT, D., SILVEIRA, M. F., da, MESENBURG, M. A., MANTA, A. B., DUTRA, A. da S., BICCA, G. L. de O., & VILLELA, M. M. Prevalence of *Trypanosoma cruzi*/HIV coinfection in southern Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, 21(2), 180–184. 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjid/a/7TbH6M47TwThTtqPVYcrdBm/?format=pdf>

SHOFIELD, C. & Dias, J. The evolution of Chagas disease (American Trypanosomiasis) control after 90 years since Carlos Chagas discovery. **Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz**, 94, 103–121. 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0074-02761999000700011>

VILLELA, M. M., PIMENTA, D. N., LAMOUNIER, P. A., DIAS, J. C. Avaliação dos conhecimentos e práticas que adultos e crianças têm acerca da doença de Chagas e seus vetores em região endêmica de Minas\_Gerais, Brasil. **Caderno de Saúde Pública.** 2009; 25:1701-10. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/g5HKXdWCP8NgsnsfvLGst7h/?lang=pt>

VILLELA, M. M., ALEIXO, A., SOUZA, J. M. B. de. MELO, V. de P. & DIAS, J. C. Nota sobre borrifação integral seguida de pesquisa, como estratégia de vigilância epidemiológica da doença de Chagas, em áreas de recrudescência de focos domiciliares de triatomíneos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.** v. 39, p. 227-229, 2006.

VINHAES, M. C., & DIAS, J. C., Chagas disease in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública** / Ministério Da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública, 16 Suppl 2, 7–12. 2000

**Tabela 5** - Relação entre as características sócio demográficas de pessoas vivendo com HIV-1 atendidas em um hospital de referência da região sul do Rio Grande do Sul e sua capacidade de reconhecer o vetor de *Trypanosoma cruzi* (n=492).

Variáveis	Reconhecimento do vetor*				IC 95% OR	p-valor
	Não (%)		Sim (%)			
<b>Sexo</b>						<b>0,005</b>
Feminino	199	79,6	51	20,4	1	
Masculino	165	68,2	77	39,8	<b>1,80 (1,18-2,80)</b>	
<b>Faixa etária</b>						0,089
18-40 anos	170	78,0	48	22,0	1	
Acima de 40 anos	194	70,8	80	29,2	1,46(0,96-2,2)	
<b>Escolaridade</b>						<b>0,008</b>
≤ 8 anos	240	79,5	62	20,5	1	
> 8 anos	124	65,3	66	34,7	<b>2,06(1,36-3,10)</b>	
<b>Renda familiar **</b>						<b>0,008</b>
≤ 1 salário	147	80,3	36	19,7	1	
> 1 salários	199	68,9	90	31,1	<b>1,84(1,19-2,87)</b>	
<b>Municípios</b>						<b>0,002</b>
Rio Grande	319	76,9	96	23,1	1	
Canguçu, Herval, Piratini	9	45,0	11	55,0	<b>4,06 (1,63-10,09)</b>	
Outros municípios do sul do Rio Grande do Sul	36	63,2	21	36,8	<b>1,94 (1,08-3,48)</b>	
<b>Número de pessoas na residência</b>						0,052
Uma	68	70,8	28	29,2	1	
Duas	96	68,1	45	31,9	1,13(0,65-2,00)	
Três	199	78,7	54	21,3	0,66(0,39-1,12)	
<b>Área da residência</b>						<b>0,013</b>
Rural	31	58,5	22	41,5	1	
Urbana	326	75,5	106	24,5	<b>0,46 (0,24- 0,86)</b>	
<b>Já morou na área rural</b>						0,445
Não	297	75,0	99	25,0	1	
Sim	67	70,5	28	29,5	0,80 (0,47 -1,35)	

\*Total de respondentes por variável;

\*\*Salário mínimo vigente no ano de 2019: R\$ 998,00

Valores destacados em negrito foram estatisticamente significativos (p<0,05).

## 7 – CONCLUSÕES GERAIS

Conclui-se que, na população composta por pessoas vivendo com HIV-1 atendidas em hospital de referência do sul do estado do Rio Grande do Sul, Brasil, região endêmica para doença de Chagas, que:

- A soroprevalência de anticorpos anti-*Trypanosoma cruzi* foi de 0,2%, mas apesar da baixa soroprevalência é fundamental o diagnóstico da coinfeção por *T. cruzi*/HIV-1 diante da gravidade de uma possível reativação da doença de Chagas.
- A frequência baixa para o reconhecimento do vetor de *Trypanosoma cruzi* é motivo de preocupação.
- Destacando que é necessário uma maior atenção por meio de programas ou ações que visam informar a população sobre a doença de Chagas e sobre seu vetor nas áreas endêmicas do sul do Rio Grande do Sul.

## 8 – APÊNDICES

### 8.1 APÊNDICE I

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

O(A) senhor(a) está sendo convidado(a) como voluntário a participar do projeto de pesquisa intitulado “Avaliação da associação entre soropositividade para anticorpos anti-*Toxocara* spp. e contagem de linfócitos T CD4+ em pacientes infectados por HIV no Hospital Universitário do Rio Grande, Rio Grande do Sul, Brasil”, sob orientação do Prof. Dr. Carlos James Scaini, conduzido pela doutoranda Priscila Wittemberg Azevedo em conjunto com o SAE/HU.

A avaliação do sangue permitirá saber se o(a) senhor(a) se infectou com o parasito da toxocaríase humana, uma parasitose que apresenta sintomas semelhantes aos de outras doenças. Além disso, com este estudo será possível observar se você já se infectou com o agente da leishmaniose visceral. Com esses diagnósticos será possível tratá-lo precocemente, se necessário, com a medicação adequada, evitando o risco de complicações.

A sua participação nesta pesquisa consiste em responder a um questionário, autorizar a análise do seu material (sangue, líquido) coletado durante o seu exame de rotina e permitir acesso ao seu prontuário médico.

- O sigilo das informações e o seu anonimato serão garantidos pelos pesquisadores do estudo e o(a) senhor(a) não será identificado(a) em nenhuma fase da pesquisa. Os dados deste estudo serão utilizados somente para pesquisa.
- O(A) senhor(a) terá a garantia de acesso aos resultados e poderá consultar os(as) pesquisador(as) para retirar dúvidas, em qualquer etapa da pesquisa.
- O(A) senhor(a) poderá se retirar do estudo a qualquer momento se assim desejar, sem nenhum prejuízo ao seu acompanhamento médico.
- Em caso de desconforto ou constrangimento o senhor(a) será encaminhado para serviço especializado de psicologia deste hospital ou da unidade de saúde pública mais próxima da sua residência.

Eu, \_\_\_\_\_, RG  
n° \_\_\_\_\_, declaro ter sido informado e concordo com a participação, como voluntário, no projeto de pesquisa acima descrito.

Rio Grande, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201 \_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Participante

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Entrevistador

Coordenador da Pesquisa: Prof. Dr. Carlos James Scaini. Laboratório de Parasitologia/Área Interdisciplinar em Ciências Biomédicas-FAMED-FURG Rua General Osório, S/N, área acadêmica do Hospital Universitário. 2o andar. Fone: (53) 3237.4631.

## 8.2 APÊNDICE II

### Questionário

01. Número do Questionário _____ 01a) Nome do entrevistado: _____	<b>01NQ</b> _ _ _ _
02. Data da entrevista: __/__/__	<b>02DE</b> _ _ / _ _ / _ _
03. Entrevistador: _____	<b>03 ENT</b> _ _ <b>A04RUA</b> _
04. Endereço do domicílio a) Rua: _____	<b>b04NUM</b> _ _ _ _
b) Número: _____ c) Complemento _____	<b>c04COMP</b> _ _ _ _
d) Bairro: _____	<b>d04BAIR</b> _ _ _
e) Município: _____	<b>e04MUN</b> _ _
f) Tipo de zona: ( ) rural ( ) urbana	<b>f04ZON</b> _ _
05. Qual seu telefone para contato: _____	<b>06SEX</b> _
06. Sexo: _____ (0) Feminino (1) Masculino	<b>07IDA</b> _ _
07. Qual sua idade? _____	
08. Você já morou (nos últimos 5 anos) em zona rural? ( ) Sim ( ) Não	<b>08ZR</b> _
09. Qual o tipo da sua residência? ( ) casa ( ) apartamento ( ) outro: _____	<b>09TCAS</b> _ _ <b>10MTR</b> _
10. De qual material é feita sua residência? ( ) alvenaria ( ) madeira ( ) mista ( ) outro: _____	<b>11AGU</b> _ _
11. Quanto ao abastecimento de água na sua casa, é proveniente de onde?  ( ) Rede geral ( ) Poço ou nascente (na propriedade)  ( ) Outra: _____	
12. Quantos anos você estudou? (anos completos)	<b>12ANET</b> _ _
13. Em que você trabalha? _____	<b>13TRAB</b> _ _ _
14. Quantas pessoas moram na sua casa? _____	<b>14PEC</b> _ _

15. Qual a renda mensal total da sua família? R\$ _____		15RD _ _ _ _ _
<b>FATORES DE RISCO: ANIMAIS DE COMPANHIA</b>		
16. No último ano você teve (ou ainda tem) gato em casa? (0)Não (1)Sim		16TGAT _
<b>Caso a resposta da questão 16 seja NÃO, passe para a questão 24.</b>		
17. Qual a idade do gato? ( ) até 6 meses ( ) acima de 6 meses		17IDG _ _
18. O gato tem/tinha acesso à rua? (0)Não (1)Sim (8)NSA		18GTR _
19. Qual o tipo de alimentação do gato? ( ) Ração ( ) Comida caseira ( ) Carne crua sem congelamento ( ) Caça		19ALG _ _
20. Qual o local que o gato defeca? ( ) Na caixa de areia ( ) Na rua		20.LFG _
21. Você recolhe as fezes do gato? (0)Não (1)Sim (8)NSA		21RFG _ _
22. Onde você coloca as fezes do gato? ( ) Vaso sanitário ( ) Lixo ( ) Outro: _____		22LCFG _ _
23. Seu animal de estimação (gato) tem acesso a horta caseira? (0)Não (1)Sim (8)NSA		23HORT _
24. No último ano você teve (ou ainda tem) cachorro em casa? (0)Não (1)Sim		24CC _ _
25. Qual a idade do cachorro? ( ) até 6 meses ( ) acima de 6 meses		25IDC _ _
26. O(s) cachorro(cachorros) fica(m): ( )dentro de casa ( )no pátio ( ) )canil ( ) rua		26OND _ _
27. Você usa produtos anti-pulgas (coleira, pipeta, talco, spray) no seu cachorro? (0)Não (1)Sim (8)NSA		27ANT _
28. Algum cachorro tem acesso a horta caseira? (0)Não (1)Sim (8)NSA		28CHORT _
<b>FATORES DE RISCO: HÁBITOS</b>		
29. Você roe as unhas? (0)Não (1)Sim (9)IGN		29ROE _
30. Você come verduras e legumes crus? (0)Não (1)Sim (8)NSA		30VCRU _
31. Você costuma manusear carne crua? (0)Não (1)Sim (8)NSA		31MCCRU _

32. Você come carne crua ou mal passada? (8)NSA	(0)Não (1)Sim	32CCC _
33. Você come embutidos caseiros (salame, morcilha)? (8)NSA	(0)Não (1)Sim	33EMBUT _
34. Você toma leite diretamente tirado da vaca? (8)NSA	(0)Não (1)Sim	34LTV _
35. Você toma água de poço ou cacimba? (8)NSA	(0)Não (1)Sim	35AGP _
36. Você come verduras cruas em restaurantes? (8)NSA (9)IGN	(0)Não (1)Sim	36VCR _
37. Você mexe na terra ou areia (areia de parques ou obras, jardinagem?) (8)NSA	(0)Não (1)Sim	37TER _
38. No último mês você usou por mais de 15 dias algum desses produtos? (Fig 1)	(0)Não (1)Sim (2)Não sabe	38PROD _
39. Porque você usa esses produtos? ( ) como (imuno)estimulante ( ) quando apresenta diarreia ( )por outro motivo		39PQ _
<b>GERAL</b>		
40. Você já fez transfusão sanguínea? (8)NSA	(0)Não (1)Sim	40TRAF _
41. Você já ouviu falar da verminose Toxocaríase? (9)IGN <b>Caso a resposta seja NÃO, passe para a questão 44.</b>	(0)Não (1)Sim	41TOXC _
42. Você sabe como se adquire Toxocaríase? (9)IGN 42 a) Meios citados:	0)Não (1)Sim	42CAQT _ A42MC _ _
43. Você já ouviu falar em Toxoplasmose (“doença do gato”)? (9)IGN 44. Você sabe dizer como se adquire Toxoplasmose? (9)IGN 44 a) Meios citados:	(0)Não (1)Sim	43TXP _ 44AQTX _ A44MCT _
45. Você já teve diagnóstico de Toxoplasmose? (9)IGN 46. Você sabe os riscos da Toxoplasmose para sua saúde? (9)IGN 46 a) Riscos citados:	(0)Não (1)Sim	45DGTX _ 46RCT _ A46RC _ _
<b>RECONHECIMENTO FATORES DE RISCO (Mostrar cartilha)</b>		
47. Você já viu este tipo de inseto na sua casa? (Fig 2) (9)IGN 47 a) O que você acha que é? _____	( ) Sim ( ) Não ( )	47INS _ A47ACH _

48. Alguma vez você já viu vermes em suas fezes? <b>(Fig 3)</b> ( ) Sim ( ) Não (9)IGN	48VER _
<b>SINTOMAS (Mostrar cartilha)</b>	
49. Você tem dor na barriga? ( ) Sim ( ) Não (9)IGN 49 a) Quando? _____ (8) NSA (9)IGN	49DORB _ A49QUAN D _ _
50. Você tem falta de ar? ( ) Sim ( ) Não (9)IGN	50FTA _ _
51. Você tem asma? ( ) Sim ( ) Não (9)IGN	51ASM _
52. Você já teve ou tem alergia na pele? ( ) Sim ( ) Não (9)IGN 52 a) Quando? _____ (8) NSA (9)IGN	52AGP _ A52AGPQ _ _
53. Você tem ou teve ataques epiléticos ou convulsões? ( ) Sim ( ) Não (9)IGN 53 a) Quando? _____ (8) NSA (9)IGN	53ATE _ A53QDE _ _
54. Você tem ou já teve diminuição da visão de um olho só? ( ) Sim ( ) Não (9)IGN 54a) Quando? _____ (8) NSA (9)IGN	54DIV _ A54QDV _ _
55. No último mês você sentiu sensação de formigamento nas pernas? ( ) Sim ( ) Não (9)IGN 55 a) Essa sensação é: ( ) sempre ( ) rara ( ) as vezes 55 b) Onde é a sensação: ( ) ambos membros ( ) MMII D ( ) MMII E ( ) NSA ( )IGN	55FRM _  a55SEN _  b55OSE _
56. Você acaba fazendo algum tipo de movimento sem querer? ( ) Sim ( ) Não (9)IGN	56MOV _
57. Você tem dores musculares? ( ) Sim ( ) Não (9)IGN 57 a) Com que frequência você tem dores musculares? ( ) sempre ( ) rara ( ) as vezes 58 b) Em qual lugar do corpo você tem essas dores? ( ) MMSS ( ) MMII ( ) Costas ( ) Abdomen ( ) Outro: _____ 57 c) Especifique o local : _____ 57 d) Especifique o lado afetado: ( ) Direito ( ) Esquerdo (8)NSA 57 e) Na escala de dor, marque o quão forte é sua dor: <b>(Fig 4)</b>	57DOR _ 57 FDR _ _  A57LDR _  B57ESP _ _  C57LAD _

(0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10)	<b>D57EVA</b> _ _
58. Você tem dificuldade para “medir”/”ter noção de espaço” quando realiza movimentos?  ( ) Sim ( ) Não (9)IGN	<b>58MED</b> _
59. Você sente que está com menos força para realizar atividades e/ou movimentos?  ( ) Sim ( ) Não (9)IGN	<b>59FAT</b> _
60. Você tem dificuldades para engolir alimentos?  ( ) Sim ( ) Não (9)IGN	<b>60ENG</b> _
61. Sente alguma sensação diferente do normal nos seus movimentos da face?  ( ) Sim ( ) Não (9)IGN	<b>61FAC</b> _
62. Movimento anormal dos olhos? (nistagmo) – apenas observar  ( ) Sim ( ) Não (9)IGN	<b>62NIST</b> _
63. Você tem dificuldade de coordenação motora? – apenas observar  ( ) Sim ( ) Não (9)IGN	<b>63DIFC</b> _
64. Você acha que tem perda de equilíbrio?  ( ) Sim ( ) Não (9)IGN <b>Caso a resposta seja NÃO, passe para a questão 65.</b> 64 a) Em quais atividades você sente isso? _____	<b>64EQB</b> _ <b>A64ATV</b> _
65. Você sente muita dor de cabeça?  ( ) Sim ( ) Não (9)IGN <b>Caso a resposta seja NÃO, passe para a questão 66.</b> 65 a) Sente sua cabeça pulsar?  ( ) Sim ( ) Não (9)IGN	<b>65DCAB</b> _ <b>A65PULS</b> _
66. Você alguma vez já teve algum episódio desorientação?  ( ) Sim ( ) Não (9)IGN	<b>66DESR</b> _
67. Você acha que tem algum tipo de diminuição de força de apenas um lado do corpo?  ( ) Sim ( ) Não (9)IGN <b>Caso a resposta seja NÃO, passe para a questão 68.</b> 67 a) Qual? ( )Direito ( )Esquerdo ( ) NSA	<b>67FLAD</b> _ <b>A67QL</b> _
68. Você tem dores nas costas?  ( ) Sim ( ) Não (9)IGN	<b>68DCOST</b> _

<p><b>Se a resposta for NÃO, encerre o questionário.</b></p>	<p><b>A68REG</b> _</p>
<p>68 a) Qual região das costas? ( )cervical ( )torácica ( )lombar</p>	<p>—</p>
<p>(9)IGN</p>	
<p>68 b) Na escala de dor, marque o quão forte é sua dor: <b>(Fig 4)</b> (0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10)</p>	
<p>68 c) Qual a frequência da sua dor nas costas?</p>	<p><b>B68EVA</b> _</p>
<p>( )sempre ( )rara ( )as vezes</p>	<p>—</p>
<p>68 d) Como é a sensação dolorosa é: <b>(deixar pessoa descrever)</b> ( )ferroada/agulhada ( )queimação ( )peso (</p>	<p><b>C68FAR</b> _</p>
<p>)paulada</p>	
<p>68 e) Qual foi a última vez que você sentiu dores nas costas? ( )menos de 7 dias ( )7 a 15 dias ( )15 a 30 dias ( )mais de 30 dias</p>	<p><b>D68SENS</b> _</p>
<p>(8)NSA (9)IGN</p>	<p><b>E68UDR</b> _</p>

### 8.3 APÊNDICE III

#### CARTILHA

Projeto: Avaliação da associação entre soropositividade para anticorpos anti-*Toxocara* spp. e contagem de linfócitos T CD4+ em pacientes infectados por HIV no Hospital Universitário do Rio Grande, Rio Grande do Sul, Brasil.

Figura 1 (questão 39). Uso de probióticos.



Figura 2 (questão 48). Você já viu este tipo de inseto na sua casa?



Figura 3 (questão 49). Alguma vez você já observou vermes em suas fezes?



Figura 4 (Questão 58e) Escala de dor



