

EFICÁCIA DO BENZONIDAZOL NA SOBREVIDA DE PACIENTES IMUNOSSUPRIMIDOS PELA REATIVAÇÃO DA DOENÇA DE CHAGAS

EFFICACY OF BENZONIDAZOLE IN THE SURVIVAL OF IMMUNOSUPPRESSED PATIENTS DUE TO REACTIVATION OF CHAGAS DISEASE

EFICACIA DEL BENZONIDAZOL EN LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS POR REACTIVACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

Yasmin de Castro Vieira

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Mineiros

E-mail: Yasmindecastrovieira@gmail.com

Ana Flávia Nascimento dos Santos

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Mineiros

E-mail: Anaflavian24@gmail.com

Lorena Quinques Brandão

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Mineiros

E-mail: Lorenaquinquesb123@academico.unifimes.edu.br

Geovanna Oliveira Silva

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Mineiros

E-mail: geovannaos@yahoo.com.br

Lara Mamede Almeida

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Mineiros

E-mail: laramamede@academico.unifimes.edu.br

Geovana Pina Vilela

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Mineiros

E-mail: gepinavilela@academico.unifimes.edu.br

Juliana de Fátima Ferreira dos Santos

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário São Carlos

E-mail: julianaffs27@gmail.com

Tony de Paiva Paulino

Docente

Instituição: Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Centro de Educação Profissional
E-mail: tony.paulino@uftm.edu.br

Wellington Francisco Rodrigues

Doutorado em Ciências da Saúde

Instituição: Universidade Federal do Triângulo Mineiro
E-mail: wellington.frodrigues@unifimes.edu.br

RESUMO: A doença Chagas (DC) possui uma maior prevalência em países que estão localizados em regiões tropicais e úmidas. A doença ainda segue como um problema de saúde pública em diversas regiões do mundo, principalmente em áreas endêmicas como observado em vários países sul-americanos. O tratamento medicamentoso na fase aguda da doença é eficiente, mas possui limitações relacionados à tolerância, o que agrava em pacientes imunossuprimidos. Assim a presente abordagem objetivou avaliar a relação para a intervenção com benzonidazol para pacientes imunossuprimidos e o prognóstico para a sobrevida. Para alcançar o objetivo proposto, um estudo secundário, por meio de uma revisão sistematizada da literatura, foi conduzido. As bases de dados Medline/pubmed e Scielo foram consultadas sem restrição de data ou idioma. Entre as variáveis avaliadas, foram incluídos o quadro clínico para diferentes tipos de imunossupressão, o padrão na reativação da DC nos pacientes imunossuprimidos e as suas relações com o uso para outras formas de intervenção como o ketoconazol, benzonidazol e nifurtimox. Poucos estudos foram elegíveis para a retratação entre as relações da DC na imunossupressão e intervenção medicamentosa com o benzonidazol, mas foi possível levantar quatro relatos de caso e duas revisões. Os dados avaliados demonstram que a intervenção pode ser variável de acordo com a sintomatologia e/ou o quadro clínico dos pacientes. Em relação a eficácia do benzonidazol, indicado como profilaxia primária, de quatro casos clínicos relatados, dois evoluíram para o óbito (50%). Certamente outros fatores foram atrelados ao desfecho dos pacientes, como a idade, o momento para o diagnóstico precoce ou tardio, a gravidade do quadro clínico e o uso da profilaxia primária e secundária. Contudo a presente abordagem permitiu gerar um indicador consistente para a necessidade de novas abordagens que interpretem a pluralidade sintomatológica e clínica da DC em pacientes imunossuprimidos e que possam surgir novos protocolos mais assertivos à intervenção da doença.

Palavras-chave: Doença de Chagas (DC). *Trypanosoma cruzi*. Imunossuprimidos. Reativação. Benzonidazol.

ABSTRACT: Chagas disease (CD) is more prevalent in tropical and humid regions. The disease remains a public health problem in several regions of the world, particularly in endemic areas, as observed in several South American countries. Drug treatment in the acute phase of the disease is effective but has limitations related to tolerance, which worsens in immunosuppressed patients. Therefore, this study aimed to evaluate the relationship between benznidazole intervention in immunosuppressed patients and survival prognosis. To achieve this objective, a secondary study was conducted through a systematic literature review. The Medline/pubmed and Scielo databases were searched without date or language restrictions. The variables evaluated included the clinical presentation for different types of immunosuppression, the pattern of CD reactivation in immunosuppressed patients, and its relationship with the use of other forms of intervention such as ketoconazole, benznidazole, and nifurtimox. Few studies were eligible for retraction regarding the relationship between CD and immunosuppression and pharmacological intervention with benznidazole, but four case reports and two reviews were available. The data evaluated demonstrate that intervention can vary depending on the symptomatology and/or clinical presentation of the patients. Regarding the efficacy of benznidazole, indicated as primary prophylaxis, of the four clinical cases reported, two (50%) resulted in death. Other factors were certainly linked to patient outcomes, such as age, timing of early or late diagnosis,

severity of the clinical presentation, and use of primary and secondary prophylaxis. However, this approach generated a consistent indicator of the need for new approaches that interpret the diverse symptoms and clinical manifestations of CD in immunosuppressed patients and may lead to the emergence of new, more assertive protocols for disease intervention.

Keywords: Chagas Disease (CD). *Trypanosoma cruzi*. Immunosuppressed Patients. Reactivation. Benzonidazole.

RESUMEN: La enfermedad de Chagas (EC) es más prevalente en regiones tropicales y húmedas. La enfermedad continúa siendo un problema de salud pública en varias regiones del mundo, particularmente en zonas endémicas, como se observa en varios países sudamericanos. El tratamiento farmacológico en la fase aguda de la enfermedad es eficaz, pero presenta limitaciones relacionadas con la tolerancia, que se agrava en pacientes inmunodeprimidos. Por lo tanto, este estudio tuvo como objetivo evaluar la relación entre la intervención con benznidazol en pacientes inmunodeprimidos y el pronóstico de supervivencia. Para lograr este objetivo, se realizó un estudio secundario mediante una revisión sistemática de la literatura. Se realizaron búsquedas en las bases de datos Medline/PubMed y Scielo sin restricciones de fecha ni idioma. Las variables evaluadas incluyeron la presentación clínica de los diferentes tipos de inmunosupresión, el patrón de reactivación de la EC en pacientes inmunodeprimidos y su relación con el uso de otras formas de intervención, como ketoconazol, benznidazol y nifurtimox. Pocos estudios fueron elegibles para retractación con respecto a la relación entre la EC, la inmunosupresión y la intervención farmacológica con benznidazol, pero se dispuso de cuatro informes de casos y dos revisiones. Los datos evaluados demuestran que la intervención puede variar según la sintomatología y/o la presentación clínica de los pacientes. En cuanto a la eficacia del benznidazol, indicado como profilaxis primaria, de los cuatro casos clínicos reportados, dos (50%) resultaron en fallecimiento. Otros factores, como la edad, el momento del diagnóstico temprano o tardío, la gravedad de la presentación clínica y el uso de profilaxis primaria y secundaria, se relacionaron con la evolución de los pacientes. Sin embargo, este enfoque generó un indicador consistente de la necesidad de nuevos enfoques que interpreten los diversos síntomas y manifestaciones clínicas de la EC en pacientes inmunodeprimidos, lo que podría conducir al surgimiento de nuevos protocolos más asertivos para la intervención de la enfermedad.

Palabras clave: Enfermedad de Chagas (EC). *Trypanosoma cruzi*. Pacientes Inmunodeprimidos. Reactivación. Benzonidazol.

1 INTRODUÇÃO

A DC é uma protozoose causada pelo *Trypanosoma cruzi*, protozoário hemoflagelado, sendo transmitida através de vetores triatomíneos hematófagos, popularmente conhecidos como “barbeiros”, estes insetos são caracterizados pela habitual distribuição em regiões Neotropicais.¹ Ademais, outros modos de contaminação podem ocorrer por via congênita de mãe para filho, além da ingestão oral de alimentos contaminados ou por meio de transfusões sanguíneas e transplantes de órgãos de pacientes doadores infectados.²

A tripanossomíase americana é uma doença de origem endêmica em regiões da América Latina, comumente presente em situações sociais precárias de zonas rurais, especialmente em regiões tropicais e úmidas como as casas de adobe. Atualmente, a Chagas foi definida como uma doença de notificação compulsória pelos altos índices de contaminação em diferentes regiões mundiais, podendo atingir aproximadamente 7 milhões de pessoas em todo o mundo.^{1,2}

Em vista disso, segundo os dados da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), estima-se que cerca de 70% da população tem a DC e não sabem que estão contaminadas, esta peculiaridade intercorre por conta do estágio crônico assintomático ou indeterminado da parasitose, podendo ocorrer antes mesmo da reativação da doença em casos de pacientes imunossuprimidos. Já no estágio agudo da doença, normalmente com duração de quatro a oito semanas, é marcado pela alta carga parasitária nos tecidos, desse modo, o paciente apresenta sintomas de febre, hepatoesplenomegalia, edema palpebral e miocardite.¹

O benzonidazol é o único fármaco disponível e aprovado no Brasil para o tratamento específico do *Trypanosoma cruzi*, causador da DC, sendo que o seu mecanismo de ação faz na modificação covalente de macromoléculas do parasita através de espécies reativas geradas durante o seu metabolismo nitroreduutor.³

Essa terapia etiológica com benzonidazol atua por meio da formação de radicais livres e/ou metabólitos nucleofílicos. Nesse sentido, por meio de diferentes reações químicas que a droga realiza no corpo do infectado haverá como resultado a formação de radicais livres principalmente o OH•, que irá se ligar a lipídios, proteínas e DNA, tendo como resultado a lesão das células infectadas. Os mecanismos de reação da droga são ultra específicos e envolvem etapas químicas como: redução e regeneração da droga, transferência de elétrons, produção de peróxido de hidrogênio, dismutação e principalmente formação de radicais livres.³

Imunossupressão se caracteriza por ser a diminuição da resposta imunitária do corpo humano, na qual células e tecidos que compõem o mecanismo de defesa do corpo não estão respondendo de forma correta. Nesse caso o sistema imunológico disfuncional dos pacientes imunossuprimidos os torna mais suscetíveis a infecções que podem ter complicações graves para a saúde do indivíduo, sendo que a forma de tratamento será referente a doença que o indivíduo se encontra, na qual o primeiro passo deverá ser

verificar a funcionalidade do sistema imunológico e identificar a imunidade celular que foi comprometida. Logo, o objetivo deste estudo é evidenciar a eficácia do benzonidazol como profilaxia primária em pacientes com imunossupressão a reativação da DC.

2 METODOLOGIA

Para desenvolver o objetivo foi realizado um estudo secundário por meio da revisão sistemática, de forma retrospectiva, o protocolo da revisão sistemática foi conduzido por dois avaliadores de forma independentes (A.F.N e Y.C) com a participação de um terceiro revisor quando não houve consenso. Para conduzir o estudo foram avaliados artigos, utilizando as bases de dados Medline (PubMed) e Scientific Electronic Library Online (SciELO), para identificar os estudos relevantes no idioma português.

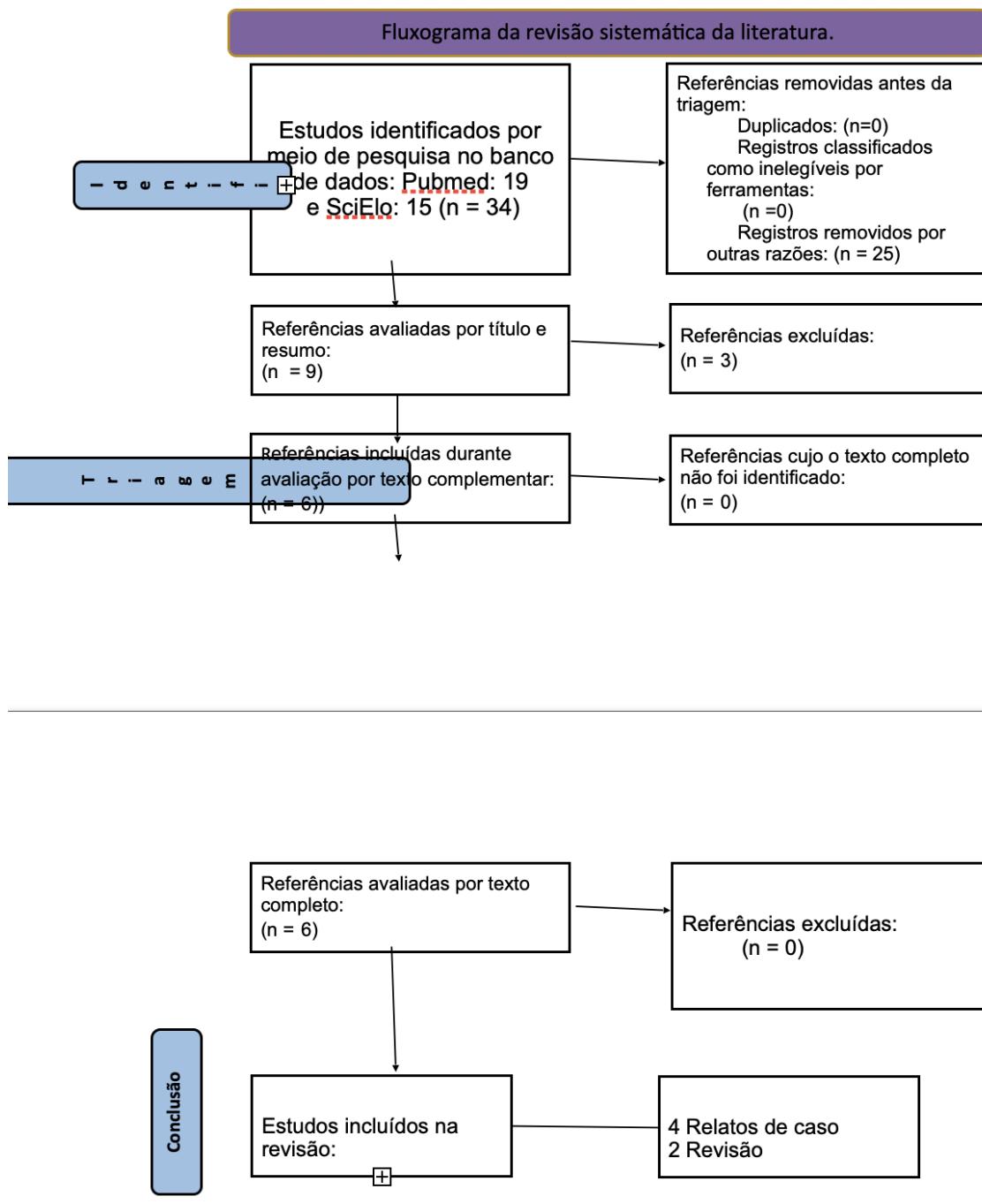
Os termos empregados para a busca foram previamente selecionados considerando o vocabulário controlado para indexação de artigos dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e do sistema Medical Subject Headings (MeSH), seguindo o processo de busca dos seguintes descritores: “Chagas disease”, “American trypanosomiasis”, “*Trypanosoma cruzi* and benzonidazole”, “Randanil”, “Immunosuppression” e “Immunosuppressed”. Foi aplicado o operador booleano “AND” para promover a combinação entre os dois termos escolhidos “*Trypanosoma cruzi* AND benzonidazole” no PubMed.

Para a sumarização dos dados foi realizada uma análise qualitativa narrativa, os estudos selecionados entre os anos de 1980 e 2023, foram inseridos como critérios de inclusão aqueles que abordassem ensaios clínicos randomizados, relatos de caso e revisões com resumo disponível. Para os critérios de exclusão dos estudos foram adotados aqueles que continham: revisões sistemáticas, meta-análises e artigos de opinião.

3 RESULTADOS

Após a busca inicial para os estudos elegíveis foi possível obter um total de 34 estudos. Entre os estudos 19 foram encontrados no Medline/PubMed e 15 na SciELO. Após a verificação de acordo com os critérios de seleção foram selecionados para avaliação final 2 estudos secundários no Medline/PubMed e 4 relatos de caso na SciELO, totalizando 6 estudos para avaliação (Figura 1).

Figura 1. Fluxo para seleção dos estudos elegíveis. Para a seleção dos estudos elegíveis foram consultadas as bases de dados Medline/Pubmed e SciElo em todos os períodos até maio de 2023. Com base no site Prisma Flow Diagram.



Fonte: Autoria própria

Portanto, dentro dos estudos selecionados foi possível concluir que todos os artigos objetivaram avaliar a eficácia do benzonidazol em pacientes imunossuprimidos que tiveram a reativação da DC. Nesse panorama, foi obtido entre os quatro relatos de caso analisados, que 50% dos pacientes sobreviveram com o uso dessa droga como profilaxia. Além disso, foram avaliados como fatores de interferência do tratamento a idade do paciente, o diagnóstico precoce ou tardio da reativação, o quadro clínico e o uso da profilaxia primária e secundária. (Quadro 1)

Quadro 1. Distribuição para os dados coletados dos estudos elegíveis. Avaliam o papel do benzonidazol na sobrevida de pacientes imunossuprimidos pela reativação da DC.

Estudo, ano.	ESTUDO	OBJETIVO DE ESTUDO	RESULTADOS	CONCLUSÃO	TIPOS DE ESTUDO
Chalela	Reativação da doença de Chagas após transplante autólogo de células-tronco hematopoieticas	Relatar o desenvolvimento da DC no caso de um paciente imunossuprimido por Linfoma de Hodgkin	Nos resultados foi concluído que o uso do nifurtimox e benzonidazol como profilaxia contribuiu para a melhora do paciente e a inativação da DC	O artigo determina que se deve considerar a reativação da DC crônica como um diagnóstico altamente provável em casos de sinais e sintomas característicos em um paciente pós-transplante com histórico da doença	Relato de caso
Oliveira	Reativação da doença de Chagas com envolvimento do sistema nervoso central durante tratamento de linfoma não-Hodgkin	Relatar o desenvolvimento do tratamento usado na DC da paciente imunossuprimida por Linfoma de não-Hodgkin	Nos resultados foi concluído que o diagnóstico tardio da reativação prejudica na evolução do tratamento, levando a paciente à óbito	Em casos de diagnóstico precoce da reativação da DC em pacientes imunossuprimidos, é essencial a alta suspeição baseada em achados clínicos e epidemiológicos.	Relato de caso
Buccheri	Meningoencefalite chagásica em paciente infectada pelo HIV com imunodepressão moderada: desafios na era HAART e sobrevida prolongada	Relatar os desafios na sobrevida da paciente imunossuprimida por HIV e com reativação da DC	Nos resultados foi concluído que a partir do uso do benzonidazol, sendo a profilaxia secundária, e mesmo com alguns meses após a suspensão do medicamento a paciente se manteve estável	O artigo enfatiza o valor potencial da monitorização terapêutica por meio de técnicas moleculares associadas a parâmetros clínicos e radiológicos	Relato de caso
Galhardo	Reativação da infecção por <i>Trypanosoma cruzi</i> em paciente com síndrome de imunodeficiência adquirida	Relatar os medicamentos utilizados como profilaxia para tratar da paciente com imunossupressão por HIV e analisar o estado de reativação da DC	Nos resultados foi concluído que o diagnóstico tardio, a utilização do cetoconazol como profilaxia primária e o benzonidazol como secundária influenciaram para o óbito da paciente.	O artigo aponta que há controvérsias no uso do tripanossomicidas na fase crônica da doença de Chagas e que o HIV modificou o curso da doença, contribuindo para a piora do quadro clínico	Relato de caso
Carod-Artal	Handbook Clinical of Neurology	Relatar a transmissão, tratamento, reativação e vetor do <i>Trypanosoma cruzi</i>	Nos resultados foi concluído que a DC é uma doença tropical presente na América Latina	O artigo conclui que essa contaminação é responsável por complicações cerebrovasculares com uma carga de parasitemia maior devido ao envelhecimento da população	Capítulo de livro

Pinazo	Immunosuppression and Chagas Disease: A Management Challenge	Relatar as prevenções e consequências da reativação da infecção por <i>T. cruzi</i> com base em rigorosos monitoramentos	Foi concluído que o tratamento necessário para a DC deve ser padronizado, sendo recomendado como profilaxias o benzonidazol e nifurtimox	O artigo conclui que o número de pacientes sob terapia imunossuprimida está aumentando e o manejo correto durante o tratamento reduzir os riscos de comorbidade	Revisão de literatura
--------	--	--	--	---	-----------------------

Fonte: Autoria própria

4 DISCUSSÃO

Apenas seis artigos preencheram os critérios de seleção desta revisão sistemática. Sendo que quatro publicações relataram os mesmos episódios de reativação da DC, ambos pacientes imunossuprimidos que haviam sofrido com a piora do quadro clínico e com o surgimento dos sintomas do *Trypanosoma cruzi*, acarretando o tratamento com o uso de benzonidazol. Entre esses artigos, em apenas dois casos os pacientes vieram a óbito, por fatores relacionados à idade, gravidade do quadro clínico, diagnóstico precoce da reativação chagásica e profilaxia secundária com benzonidazol (CLARA, *et al*, 1999; OLIVEIRA, *et al*, 2010; BUCCHERI, *et al*, 2015; CHALELA, *et al*, 2020; ARTAL, 2013; PINAZO, *et al*, 2013).

A DC prevalece em países da América do Sul, diante disso, os casos ocorreram em sua maioria no Brasil, sendo 3 casos de regiões litorâneas, e apenas um caso ocorreu na Colômbia. Em vista disso, ambientes com situações mais precárias, especialmente localizadas em zonas rurais, regiões tropicais e úmidas como as casas de adobe, aumentam a taxa de contaminação pela tripanossomíase americana (BUCCHERI, *et al*, 2015).

O caso mais antigo ocorreu em 1987, em uma mulher brasileira de 45 anos, diagnosticada com a síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) e doença de Chagas, com xenodiagnóstico positivo, em estado crônico da infecção. Nesse viés, para o tratamento inicial foi abordado o uso de cetoconazol - fármaco antimicótico ou antifúngico - na dose de 400mg/dia, com o intuito de suprimir a parasitemia, e após 70 dias de tratamento foi realizado outro xenodiagnóstico de controle com resultado negativo. Apesar de ter sido controlada a parasitemia por *Trypanosoma cruzi*, após 6 meses de uso prolongado, o medicamento foi suspenso inadvertidamente e um mês depois a paciente foi internada com sinais e sintomas da reativação do *T. cruzi* (CLARA, *et al*, 1999).

Neste caso, no quadro clínico da paciente foi evidenciado a reativação da DC, após a interrupção indevida do cetoconazol. Diante disso, inicia-se uma profilaxia secundária com o uso do benzonidazol (200mg/dia) e durante os 45 dias com esse tratamento foi apontado a negativação da parasitemia, e novamente, retornou à utilização do cetoconazol (400 mg/dia) como terapia supressiva. Logo, a paciente teve uma melhora de quadro superficial, porém, em seguida houve uma piora no quadro clínico, associado com uma possível neurotoxoplasmose, evoluindo para o óbito (CLARA, *et al*, 1999).

Em relação ao estudo de Galhardo e colaboradores Martins, Hasslocher- Moreno, Xavier, Coelho, Junqueira e Santos, os autores acreditaram que a dificuldade na evolução do tratamento foi motivada pelo vírus da imunodeficiência humana que alterou o curso da infecção crônica pelo *T. cruzi* e possivelmente se associou ao recente diagnóstico de toxoplasmose, além das intercorrências quanto a suspensão indevida e alteração de medicamentos do benzonidazol para o cetoconazol que atualmente não é mais indicado como profilaxia primária ou secundária para a DC (CLARA, 1999).

Isso posto, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) - “todos os indivíduos infectados pelo *T. cruzi* devem ser tratados com nifurtimox e benzonidazol, independentemente da situação clínica ou da fase da doença, embora as taxas de cura na fase crônica possam ser tão baixas quanto 8%”. Ademais, dentre as indicações mais precisas para o tratamento estão o uso de benzonidazol como profilaxia primária para o controle etiológico da DC, por apresentar menores queixas de efeitos colaterais e melhor tolerância durante o processo terapêutico. Apesar das indicações do benzonidazol como droga de primeira linha, há controvérsias no âmbito científico quanto ao uso do medicamento em casos de pacientes durante a fase crônica da doença, por conta da baixa garantia de eficácia no tratamento de cura (OLIVEIRA, 2010; ARTAL, 2013; BVS, 2023, ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 1998; FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2019; JOSÉ, 2019).

Mais tarde, em 2008, outro episódio também foi relatado no Brasil, tratando-se de uma mulher de 67 anos com reativação de Chagas associada ao meningoencefalite durante quimioterapia de linfoma não-Hodgkin (sem relação com o transplante de células-tronco hematopoiéticas). A paciente apresentava nos antecedentes pessoais a infecção por *Trypanosoma cruzi* na forma crônica mista, porém, inicialmente, dentre as sorologias realizadas foram evidenciadas não reagentes para DC, em imunofluorescência indireta (OLIVEIRA, 2010).

Nesse viés, este caso relata que a paciente prosseguiu somente com a quimioterapia sistêmica, a fim de curar o linfoma não-Hodgkin. Após o término do tratamento, é evidenciado o agravamento progressivo das funções neurológicas, dessa forma, com a nova leitura do estudo do LCR foi demonstrado formas tripomastigotas de *T. cruzi* e também detectado os parasitas na corrente sanguínea (OLIVEIRA, 2010).

Durante os exames de confirmação, foi relatado uma alta carga parasitária, caracterizada pela reativação da DC. O tratamento foi iniciado, seguindo o padrão de profilaxia primária com benzonidazol 5 mg/kg/dia por via oral, apesar da redução na carga parasitária no terceiro dia de tratamento, houve deterioração do estado neurológico evoluindo para o óbito após 8 dias de uso do benzonidazol (OLIVEIRA, 2010).

Posto isso, apesar dos raros casos de reativação da Chagas relacionada a pacientes imunossuprimidos com doenças onco-hematológicas, sem associação com transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), é visto que ocorre está exceção neste caso. O modo de tratamento padronizado

seguiu conforme as indicações determinadas pela OMS, sendo o benzonidazol recomendado como profilaxia primária (OLIVEIRA, 2010; ARTAL, 2013; PINAZO, *et al*, 2013).

Contudo, vale ressaltar que a paciente se encontrava na fase crônica da doença e há controvérsias quanto ao uso desta droga nesses casos, devido a demonstração de efeito protetor da medicação contra a reanimação da carga parasitária de pacientes em corticoterapia, visto que esse modo de tratamento tem como objetivo controlar a doença a longo prazo (cerca de 3 meses) e o benzonidazol apresentou efeito quase que imediato. Outros fatores que, possivelmente, contribuíram para o óbito foram a idade avançada e o diagnóstico tardio da reativação da DC em uma paciente imunossuprimida, assim, interferindo na evolução do tratamento (OLIVEIRA, *et al*, 2010; PINAZO, *et al*, 2013).

No ano de 2015 foi relatado o caso de uma paciente do sexo feminino de 42 anos, que reside na zona urbana do Estado de São Paulo, mas que passou a infância e adolescência na zona rural da Bahia. Trata-se de uma paciente com o caso confirmado de meningoencefalite chagásica, com doença definidora de Aids. Nesse sentido, ainda que o Brasil lidere o número de casos de reativação da DC em pacientes infectados pelo HIV, a real problematização dessa realidade ainda é desconhecida (BUCCHERI, *et al*, 2015; ARTAL, 2013).

A paciente foi internada com histórico de convulsões por 15 dias e perda progressiva da força nos membros superiores e inferiores esquerdos. Nos exames bioquímicos não foram detectadas alterações, a tomografia (TC) de crânio mostrou compatibilidade com encefalite. Foi iniciado tratamento empírico para toxoplasmose cerebral com sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico combinados com dexametasona (BUCCHERI, *et al*, 2015; ARTAL, 2013).

Após o início do tratamento empírico para toxoplasmose, a paciente apresenta queixas, como vômitos e náuseas devido a perda do nível de consciência. Diante desse cenário foi realizada uma nova tomografia para avaliar a massa cefálica, e assim, foi observado um aumento do efeito da massa na área fronto-temporo-parietal direita. Além disso, o exame do LCR - método de grande valia para o diagnóstico e o acompanhamento de diversas afecções neurológicas- revelou por meio de reação de cadeia de polimerase (PCR) a presença do DNA do parasito *T.cruzi*. Sob esse prisma, é válido mencionar que a infecção pelo *T. cruzi* é considerada uma infecção parasitária oportunista indicativa de AIDS, na qual as manifestações clínicas de reativação são mais graves do que na DC aguda, e como ressaltado durante essa discussão, o com benzonidazol e/ou nifurtimox é fortemente recomendado nesses casos (BUCCHERI, *et al*, 2015).

O medicamento benzonidazol foi prescrito, seguindo a orientação de 5mg/kg, duas vezes ao dia e para que houvesse especificidade no tratamento de Chagas, foi interrompido o tratamento de toxoplasmose cerebral. Após o tratamento de benzonidazol o paciente apresentou notória melhora, além disso a ressonância magnética do cérebro mostrou a regressão da meningoencefalite (BUCCHERI, *et al*, 2015).

Por conseguinte, a paciente recebeu alta com profilaxia secundária e a prescrição de benzonidazol três vezes por semana. Notoriamente ao longo do tratamento a paciente apresentou melhoras em seu quadro neurológico com sequelas neurológicas estáveis, houve a interrupção da profilaxia secundária e do benzonidazol. Assim, foi possível por meio de exames de PCR qualitativa que *T.cruzi* estava negativa na paciente. Por fim, a paciente manteve-se estável (BUCCHERI, *et al*, 2015).

Nessa perspectiva, no ano de 2014, um homem colombiano de 62 anos diagnosticado com linfoma clássico de Hodgkin, foi tratado com seis ciclos de ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina) garantindo a remissão completa. No ano de 2016, houve a recidiva da doença e a estratégia implementada para o paciente foi o transplante de células-tronco hematopoieticas, seguindo o protocolo de avaliação pré-transplante, o paciente testou positivo para a DC, não apresentando anormalidades cardíacas (CHALELA, *et al*, 2020).

Dessa forma, o paciente recebeu quimioterapia de resgate com três ciclos (etoposida, metilprednisolona, catarabina e cisplatina). Dias antes do transplante o paciente volta a apresentar febre e inicia-se o tratamento com meropenem e dias depois as células-tronco hematopoieticas foram infundidas. Após o transplante observa-se episódio de febre e a vancomicina foi prescrita. Apesar do tratamento apresentado, o paciente apresentava febre persistente e assim, houve o aumento da administração de meropenem, tigeciclina, amicacina e caspofungina. Durante as primeiras semanas, após o transplante, ocorreu uma falha e não foi realizada a triagem para averiguar a reativação da DC. Em adição, é de suma importância mencionar que para diagnosticar a reativação da DC em pacientes imunocomprometidos, recomenda-se o diagnóstico parasitológico por métodos diretos, como o teste de Strout ou microhematócrito e, se possível, PCR quantitativo(CHALELA, *et al*, 2020; PINAZO, *et al*, 2013).

Nesse viés, foi realizado o teste de micro-Strout, que apresentou a presença de tripomastigotas. Não havia alterações cutâneas, ritmo sinusal normal, tomografia computadorizada do tórax não apresentava severas alterações e de forma completa não havia evidências severas da doença. Contudo, foi confirmada a reativação da DC e o acompanhamento parasitológico foi realizado até que o resultado se tornasse negativo, em conjunto foi prescrito o tratamento ambulatorial com nifurtimox durante 60 dias, contrariando recomendações que afirma que o tratamento de primeira linha deve ser o benzonidazol, uma vez que é o mais bem tolerado pelos receptores de transplante e tem menos interações medicamentosas do que o nifurtimox (CHALELA, *et al*, 2020; PINAZO, *et al*, 2013).

Em associação ao estudo de Chalela e colaboradores Peña, Roa, Reyes, Rueda, Salazar, Rosales, Gomez, Bernal e Melo, os autores concluíram que após o término do tratamento com nifurtimox, o paciente manifestava sintomas como: fraqueza, fadiga, edema facial e febre, apresentando teste de micro-Strout positivo e após o início do tratamento com benzonidazol na dosagem de 300mg/dia por 60 dias, diante do controle pelo teste de micro-Strout, pode-se observar que o resultado foi negativo. Em relação a DC não

houve mais complicações, embora o paciente seguiu apresentando recidiva do linfoma clássico de Hodgkin, fato esse evidenciado até 2017 (CHALELA, *et al*, 2020).

5 CONCLUSÃO

O tratamento específico com benzonidazol em pacientes imunossuprimidos pela reativação da DC apresenta-se de forma eficiente nos quadros apresentados, uma vez que introduzido como profilaxia primária os pacientes apresentaram melhoras e notória evolução clínica, parasitológica e radiológica. Nesse viés, pacientes com infecção por *T. cruzi* devem ser acompanhados de perto, e o tratamento com benzonidazol ou nifurtimox é fortemente recomendado em casos de reativação confirmada.

É válido ressaltar que o medicamento nifurtimox enquadra-se como profilaxia secundária e pacientes que não são submetidos ao tratamento imediato com benzonidazol deixam de apresentar uma resolução bem-sucedida da infecção.

Em suma, ressalta-se o desenvolvimento de novas técnicas moleculares ao longo dos relatos descritos, apresentando inovações clínicas e radiológicas nos pacientes com doença de Chagas. Tais avanços fomentam potencial melhora no monitoramento do estado clínico do paciente e ajustes terapêuticos que devem ser realizados visando a garantia da saúde do paciente em questão.

REFERÊNCIAS

LIMA, M. M.; COSTA, V. M. da; PALMEIRA, S. L.; CASTRO, A. P. B. de. Estratificação de territórios prioritários para vigilância da doença de Chagas crônica: análise multicritério para tomada de decisão em saúde. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 37, n. 6, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00175920>. Acesso em: 22 ago. 2025.

SALVADOR, F. et al. Immunosuppression and Chagas disease; experience from a non-endemic country. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 21, n. 9, p. 854–860, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.05.033>. Acesso em: 22 ago. 2025.

MUNIZ, R. C. Efeito do tratamento do benzonidazol e da terapia antioxidante na cardiopatia chagásica crônica. 2009. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/92447?show=full>. Acesso em: 15 jun. 2023.

CLARA, M. et al. Reativação da infecção por Trypanosoma cruzi em paciente com síndrome de imunodeficiência adquirida. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 32, n. 3, p. 291–294, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0037-86821999000300011>. Acesso em: 22 ago. 2025.

OLIVEIRA, L. et al. Reativação da doença de Chagas com envolvimento do sistema nervoso central durante tratamento de linfoma não Hodgkin. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 32, n. 3, p. 269–272, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842010005000080>. Acesso em: 22 ago. 2025.

BUCCHERI, R. et al. Chagasic meningoencephalitis in an HIV infected patient with moderate immunosuppression: prolonged survival and challenges in the HAART era. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 57, n. 6, p. 531–535, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0036-46652015000600014>. Acesso em: 22 ago. 2025.

CHALELA, C. M. et al. Relato de caso: Reativação da doença de Chagas após transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas. *Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2020. Disponível em: <https://sbmt.org.br/relato-de-caso-reativacao-da-doenca-de-chagas-apos-transplante-autologo-de-celulas-tronco-hematopoeticas/>. Acesso em: 15 jun. 2023.

CAROD-ARTAL, F. J. American trypanosomiasis. In: *Neurological Aspects of Tropical Disease*. p. 103–123, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53490-3.00007-8>. Acesso em: 22 ago. 2025.

PINAZO, M. et al. Immunosuppression and Chagas disease: a management challenge. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, jan. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001965>. Acesso em: 22 ago. 2025.

BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE. Como devo proceder frente a um paciente com Doença de Chagas na fase crônica ou indeterminada da doença? Disponível em: <https://aps-repo.bvs.br/aps/como-devo-proceder-frente-a-um-paciente-com-doenca-de-chagas-na-fase-cronica-ou-indeterminada-da-doenca>. Acesso em: 15 jun. 2023.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas: conclusiones de una consulta técnica. Genebra: OPAS, 1998. Disponível em: <http://cidbimena.desastres.hn/filegmt/files/tratamientochagas.pdf>. Acesso em: 22 ago. 2025.

CONSENSO BRASILEIRO EM DOENÇA DE CHAGAS. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 38, suppl. 3, p. 7–29, 2005. Disponível em:
ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/ZOO/chagas05_consenso_svs.pdf. Acesso em: 22 ago. 2025.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Pesquisa avalia benefício do benzonidazol na doença de Chagas. Rio de Janeiro: Fiocruz, jan. 2019. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/pesquisa-avalia-beneficio-do-benznidazole-na-doenca-de-chagas>. Acesso em: 22 ago. 2025.

JOSÉ, E. et al. Elevated IL-17 levels and echocardiographic signs of preserved myocardial function in benznidazole-treated individuals with chronic Chagas' disease. International Journal of Infectious Diseases, v. 79, p. 123–130, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.11.369>. Acesso em: 22 ago. 2025.