

INVESTIGAÇÃO DO TRATAMENTO COM O BENZONIDAZOL SOBRE A RESPOSTA IMUNOLÓGICA DE PORTADORES CRÔNICOS DA DOENÇA DE CHAGAS¹

Suellen Carvalho de Moura Braz²

Existem indícios de que o benzonidazol interfere diretamente nos padrões imunológicos de hospedeiros tratados na fase crônica da doença de Chagas. Contudo, ainda não foi realizado estudo longitudinal com portadores crônicos assintomáticos e sintomáticos submetidos ao tratamento etiológico em que fossem avaliados parâmetros imunológicos relacionados a: ativação, citotoxicidade, regulação e inflamação celular de forma simultânea. Diante disso, propusemo-nos a investigar a resposta imune de portadores crônicos da doença de Chagas antes e após o tratamento com o benzonidazol. Foram selecionados 21 adultos classificados na fase crônica da doença de Chagas (forma indeterminada-IND=13/, forma cardíaca-CARD=8). Amostras de sangue foram coletadas antes do tratamento etiológico (T0/n=21), após 2-3 meses (T1/n=21) e 5-6 meses (T2/n=16), sendo avaliadas por citometria de fluxo. Observamos um aumento de linfócitos B1 CD5+CD19+, bem como uma maior ativação de linfócitos T CD8+ citotóxicos (CD28+), indicando que o benzonidazol exacerbou mecanismos celulares relacionados à eliminação do *Trypanosoma cruzi*. Todavia, em todos os indivíduos houve redução de linfócitos T e B produtores de IFN-g+. Tais fenômenos, associados ao baixo percentual de linfócitos T CD4+CD25+/highFoxP3+, demonstram perda de mecanismos de combate ao parasito e de controle da resposta inflamatória. Ressaltamos, porém, que o surgimento de um padrão de citocinas Th1 modulado (inflamatórias: IFN-g/, regulatórias: IL-4, IL-6, IL-10) de forma tardia (T2) no grupo IND+CARD pode indicar que, após um inicial desequilíbrio imune, o organismo do hospedeiro estaria migrando para uma imunomodulação. Desta forma, o benzonidazol causou um desequilíbrio de diferentes mecanismos relacionados à resposta imune na doença de Chagas crônica. Porém, somente o acompanhamento por um maior intervalo de tempo possibilitará concluirmos se estes fenômenos são definitivos ou se caracterizam uma consequência dos elevados níveis antigênicos e medicamentosos no organismo do hospedeiro.

1 Resumo de tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães (CPqAM), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) sob a orientação da Dra. Yara de Miranda Gomes e da Dra. Virginia Maria Barros de Lorena, como requisito para obtenção do título de Doutor em Ciências, Recife, PE, março, 2015.

2 Endereço para contato: Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães (CPqAM/Fiocruz), Av. Prof. Moraes Rego, s/n, Cidade Universitária, CEP. 50740-465, Recife-PE. E-mail: suellen_braz@hotmail.com

INVESTIGATION OF BENZNIDAZOLE TREATMENT ON IMMUNE RESPONSE OF CHRONIC CHAGAS DISEASE

Evidence suggests that benznidazole treatment directly interferes with the host immune response in the chronic phase of Chagas disease. However, a longitudinal study to simultaneously evaluate immune parameters related to activation, cytotoxicity, cell regulation and inflammation of these chronic patients submitted to etiological treatment has never been performed. Therefore, the present study aimed to evaluate immune response in individuals with chronic Chagas disease before and after benznidazole treatment. Twenty-one adults classified as in the chronic phase of Chagas disease (indeterminate form-IND=13/cardiac form-CARD=8) were selected. Blood samples were collected before etiological treatment (T0/n=21), after 2-3 months (T1/n=21) and after 5-6 months (T2/n=16), which were analyzed by flow cytometry. Increase in CD5+CD19+ B1 lymphocytes, as well as greater activation of cytotoxic T CD8+ cells (CD28+), indicated that benznidazole exacerbates cellular mechanisms related to *Trypanosoma cruzi* elimination. On the other hand, there was a reduction in IFN- γ production by T and B lymphocytes in all individuals. These phenomena associated with a low percentage of CD4+CD25+/highFoxP3+ T lymphocytes, suggest a loss of the mechanisms against the parasite and to control inflammatory response. It was emphasized that the rise of a modulated Th1 cytokine pattern (inflammatory: IFN- γ / regulatory: IL-4, IL-6, IL-10) delayed (T2) in the IND+CARD group may indicate that after an initial immune imbalance, host response would become immunomodulatory. Thus, benznidazole acts by unbalancing different mechanisms related to immune response in chronic Chagas disease. A long follow-up investigation will be necessary to conclude if these phenomena are definitive or are due to high levels of drug and antigen in the host organism.