



Em 2009, ano do centenário da descoberta da doença de Chagas, a DNDi e parceiros lançaram a Plataforma de Pesquisa Clínica em Doença de Chagas. O objetivo principal é fornecer novas ferramentas contra a infecção, acreditando que um trabalho em rede, flexível e orientado pelas necessidades em saúde, pode apoiar de forma concreta os desafios apontados na implementação de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D).

O ano de 2011 reflete um novo cenário para o desenvolvimento de novos medicamentos para doença de Chagas, com o início de vários estudos clínicos em países da América Latina e na Espanha, apontando caminhos potenciais para uma nova perspectiva de esperança, nos próximos anos, para milhares de pessoas que vivem com Chagas. Diante disso, cabe à Plataforma se ajustar aos novos desafios do presente e disponibilizar ferramentas que acompanhem a implementação desses estudos, bem como análises sobre o desenvolvimento na pesquisa clínica em doença de Chagas, servindo de espaço para discussão e troca de experiências. Por esta razão, o 1º Informativo da Plataforma tem como objetivo apresentar a situação atual dos principais estudos que se iniciam este ano e assim contribuir para a consolidação desta rede. O debate sobre inovação para doenças negligenciadas não se limita a uma discussão puramente técnica, mas sim permeada de uma série de desafios que tocam a efetivação do acesso às novas tecnologias. Barreiras ao acesso podem se expressar no custo, nos aspectos regulatórios, no uso e implementação, entre outras.

Dessa forma, o ano de 2011 é também uma oportunidade para que aqueles comprometidos no desenvolvimento de novos medicamentos para a doença de Chagas busquem coletivamente soluções que tornem acessíveis as novas tecnologias às pessoas que delas necessitam. Boa leitura!

INFORMATIVO

PLATAFORMA DE PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇA DE CHAGAS
PLATAFORMA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN ENFERMEDAD DE CHAGAS

RIO DE JANEIRO, AGOSTO DE 2011

PORTFÓLIO CHAGAS

	Clínico	Disponível
Estudos DNDi	Azóis/E1 224 (Eisai) & Biomarcadores	
		Benznidazol Pediátrico LAFEPE
Outros Estudos	Posaconazol (2) (ICS Espanha) (Merck)	BENZNIDAZOL LAFEPE
	Estudo BENEFIT Canadian Institutes of Health Research Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia Population Health Research Institute Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto/USP, WHO/TDR	NIFURTIMOX Bayer
	Estudo TRAENA Instituto Nacional de Parasitologia Dr. Mario Fatala Chabén	

SUMÁRIO

Histórico da Plataforma e TPP.....	pg. 2	Posaconazol e BENEFIT.....	pg. 8
Pacientes criam Federação Internacional.....	pg. 3	Inovação e Acesso Artigo de Michelle Childs.....	pg. 9
E 1224: estudo tem início na Bolívia.....	pg. 4	Rede NHEPACHA Artigo de Joaquim Gascon.....	pg. 10
PCR: estudo em parceria com MSF.....	pg. 5	Novo Cenário de Estudos Clínicos Artigo de Sérgio Sosa-Estani.....	pg. 11
Benznidazol pediátrico.....	pg. 6	Glossário.....	pg. 12

PERFIL DO PRODUTO ALVO CONTRA A DOENÇA DE CHAGAS

- ▶ **Novo tratamento para adultos e crianças contra as fases aguda e crônica**
 - A prioridade é uma formulação pediátrica
 - Útil frente aos tipos de parasita presentes em todas as regiões
- ▶ **Perfil de maior segurança que o dos medicamentos existentes e que idealmente precise de pouco ou nenhum monitoramento clínico e laboratorial**
- ▶ **Perfil de eficácia igual ou superior a dos medicamentos existentes**
- ▶ **Facilidade de uso**
 - Idealmente por menos de 30 dias
 - Uso oral preferencialmente uma vez ao dia
 - Idealmente sem internação
- ▶ **Economicamente acessível**
- ▶ **Estável em climas tropicais**

DNDi

AMÉRICA LATINA
Drugs for Neglected Diseases initiative
Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas

Publicado pela *iniciativa*
Medicamentos para Doenças Negligenciadas

Rua Santa Heloisa, 5
Rio de Janeiro - RJ, Brasil. 22460-080
Tel: +55 21 2215-2941
www.dndi.org.br

15 Chemin Louis-Dunant
1202 Geneva Switzerland
Tel: +41 22 906 9230
Fax: +41 22 906 9231
www.dndi.org

Conselho Editorial: Isabela Ribeiro e
Gabriela Costa Chaves

Editor: Flavio Guilherme Pontes

Editora Assistente: Carolina Frossard

Design: Marilu Cerqueira

Designer Assistente: Mariana Lobo

Editoração: Vento Sul Design

Gráfica: www.stamppa.com.br

Créditos de Fotografias: DNDi

Um breve histórico da Plataforma de Pesquisa Clínica em Doença de Chagas

Em 2005, a DNDi organizou o primeiro encontro de especialistas para discutir as necessidades específicas para o tratamento da doença de Chagas. Este foi o embrião para a criação da Plataforma de Pesquisa Clínica em Doença de Chagas.

O primeiro encontro foi dedicado a discussões sobre o desenvolvimento de uma formulação pediátrica do benznidazol, que está sendo disponibilizada em 2011 (ver página 6). Os outros dois encontros de 2006 focaram no desenvolvimento de um Perfil do Produto-Alvo para a Doença de Chagas (TPP, sigla em inglês para Target Product Profile) tanto para a fase aguda da doença quanto para a crônica; e na definição de uma estratégia de desenvolvimento clínico, incluindo a seleção de medidas de efeito e identificação de potenciais centros de pesquisa e pesquisadores.

Em 2009, durante o ano do centenário da descoberta da doença de Chagas, DNDi considerou o momento oportuno para fortalecer a rede já em construção e lançar a “Plataforma de Pesquisa Clínica em Doença de Chagas (PPCC)” durante a 25ª Reunião de Pesquisa Aplicada em Doença de Chagas e a 13ª Reunião de Pesquisa Aplicada em Leishmaniose em Uberaba, Brasil (foto).

Embora existam outras redes já consolidadas dedicadas à doença de Chagas, nenhuma enfoca especificamente os desafios para a pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos para a doença. E este é o propósito principal da Plataforma.

Nos últimos cinco anos, o TPP para a doença de Chagas foi atualizado algumas vezes até chegar à versão atual (ver quadro ao lado) – validada na reunião da Plataforma de Pesquisa Clínica em Doença de Chagas de março de 2010, realizada em Buenos Aires, Argentina.

A Plataforma também já organizou treinamentos e a padronização das metodologias para avaliar a eficácia dos medicamentos usados no tratamento da infecção pelo *T. cruzi*.

Em 2011, vários estudos clínicos começaram a ser implementados, trazendo uma série de desafios tanto do ponto de vista técnico e operacional, como também relacionados ao acesso dessas tecnologias às populações que delas necessitam. Nesse sentido, o trabalho em rede e a busca coletiva por soluções torna-se peça essencial neste processo. É neste espírito que a DNDi decidiu investir num processo de consolidação da PPCC, visando maior integração e intercâmbio entre os seus membros.





PACIENTES DE CHAGAS CRIAM FEDERAÇÃO INTERNACIONAL PARA LUTAR POR DIREITOS



Manuel Gutiérrez

Associações de pacientes da doença de Chagas de diferentes países reuniram-se em outubro de 2010 em Recife, Brasil, para criar a Federação Internacional de Pessoas Afetadas pela Doença de Chagas (Findechagas). Este é um marco histórico na luta contra a doença, uma vez que

os pacientes passam a fazer coro com os cientistas por maior investimento público e privado para a P&D de novas ferramentas de diagnóstico e tratamento para Chagas. A Federação, que está legalmente constituída e reúne pacientes de Chagas de diferentes países, como Argentina, Brasil, Bolívia, Venezuela, Colômbia, Espanha e Austrália (foto), espera ampliar a luta pelos direitos dos que sofrem deste mal silencioso. Abaixo, o boliviano Manuel Gutierrez, presidente da Findechagas, fala de sua experiência pessoal como paciente da doença e dos motivos que levaram a esta mobilização.

— Como e quando descobriu que tinha a doença de Chagas?

— Foi há 4 anos quando o meu segundo filho nasceu e foi diagnosticado com Chagas. Em seguida, todos nós da família fizemos o teste e o resultado foi positivo.

— Como foi o primeiro contato com as associações de pacientes de Chagas?

Foi através da Federação de Entidades Bolivianas na Catalunha-Espanha (FEDEBOL) da qual faz parte a Associação de Amigos das Pessoas com a Doença de Chagas (ASAPECHA), responsável por incluir discussões sobre a doença de Chagas junto à comunidade boliviana na Espanha.

— O que motivou a criação da Federação? Como foi a adesão dos membros das diversas associações de luta contra a doença de Chagas?

— O motivo foi a necessidade de unificar as associações de forma que se organizem em uma única entidade representativa e internacional. A adesão das diversas associações foi bastante ampla.

— Quais são os principais objetivos da entidade?

— O objetivo principal é a luta contra a doença de Chagas, buscando apoio internacional que possa favorecer todas as pessoas que têm a doença. O importante é que estamos deixando de ser invisíveis e começando a ser porta-vozes diretos da doença de Chagas.

— Quais são as principais demandas dos pacientes hoje?

— O tratamento, o monitoramento da doença e novos e mais eficazes medicamentos, principalmente para os pacientes já infectados e que estão na fase crônica. Além disso, queremos incentivar as pessoas, principalmente as mulheres grávidas, para que façam o exame de Chagas nos bebês recém nascidos já que começar o tratamento cedo, nesta fase, pode eliminar o parasita. ●

E1224: UM CANDIDATO PROMISSOR PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE CHAGAS

Os dois únicos medicamentos registrados para Chagas — o benznidazol e o nifurtimox — são conhecidos por suas limitações, especialmente quando utilizados por pacientes adultos no tratamento da fase crônica da doença. Como alternativas aos medicamentos existentes emergem os derivados triazólicos: antifúngicos capazes de inibir, no *T. cruzi*, a biossíntese do ergosterol, um componente essencial para o crescimento e sobrevivência do parasita causador da doença de Chagas. Estudos realizados confirmaram o potencial específico do ravuconazol, antifúngico que demonstrou significativa atividade *in vitro* e *in vivo*.

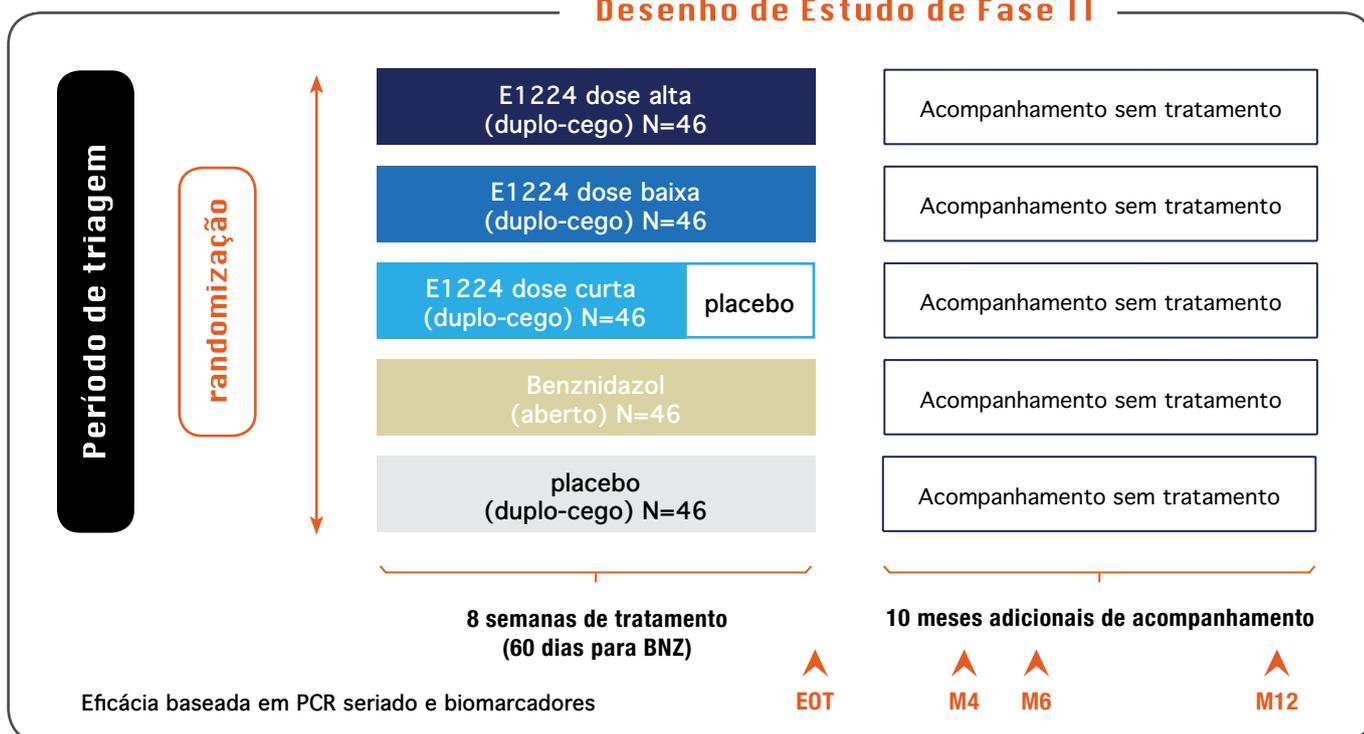
Em parceria com o laboratório farmacêutico japonês Eisai, a DNDi está trabalhando no desenvolvimento clínico do E1224, um promissor pro-fármaco do ravuconazol e primeiro novo composto surgido em 40 anos para tratar Chagas. A fim de avaliar a segurança e a eficácia do medicamento em indivíduos na fase crônica e indeterminada da doença, a DNDi realiza um estudo clínico de fase II em centros em Cochabamba e Tarija, na Bolívia. O país latino-americano foi escolhido para o estudo devido à alta prevalência da doença e à existência da Plataforma de Assistência Integral aos Pacientes com Doença de Chagas – parceira da DNDi no ensaio clínico em questão e fruto de uma colaboração entre a Universidade Mayor de San Simón, em Cochabamba, e o Centro de Pesquisa em Saúde Internacional de Barcelona (CRESIB).



O E1224 já foi submetido a estudos de toxicologia e de segurança farmacológica, além de já ter passado por cinco estudos clínicos de fase I. Com perfil de segurança satisfatório e farmacocinética favorável, o composto azólico é considerado um candidato prioritário para o tratamento da doença de Chagas.

O estudo iniciou recrutamento em julho de 2011, com previsão de conclusão em dezembro de 2012.

Desenho de Estudo de Fase II



OTIMIZAÇÃO DA TÉCNICA DE PCR PARA AVALIAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO NA DOENÇA DE CHAGAS

Na ausência de um teste de cura, muitos são os desafios para o desenvolvimento de novos medicamentos para a doença de Chagas. Isso porque um teste como este é o parâmetro chave para comparar a resposta terapêutica entre diferentes opções de tratamento que possam estar em estudo. Por esta razão, há que ser criativo e seguir na busca de alternativas viáveis que possibilitem trazer respostas sobre os efeitos dos fármacos no controle da infecção por *T.cruzi*. A padronização de métodos e ferramentas utilizadas hoje é um ponto de partida e um caminho que possibilita comparar estudos realizados em diferentes partes do mundo.

Por esta razão, Médicos Sem Fronteiras (MSF), DNDi e a Universidade Mayor de San Simón (UMSS) em Cochabamba uniram esforços para a implementação do

chamado estudo para “Otimização do procedimento de coleta de amostra para técnica de PCR para avaliar resposta parasitológica em pacientes com doença de Chagas na forma crônica tratados com benznidazol em Aiquile, Bolívia” (ou “Estudo PCR”).

Após extensa consulta a especialistas, chegou-se ao consenso de que o PCR é a técnica selecionada para medir o desfecho primário de estudos clínicos. No entanto, do ponto de vista da viabilidade do uso desta técnica nos diferentes contextos onde a doença de Chagas está presente, é sabido que a mesma necessita de complementação de sua avaliação e qualificação para uso.

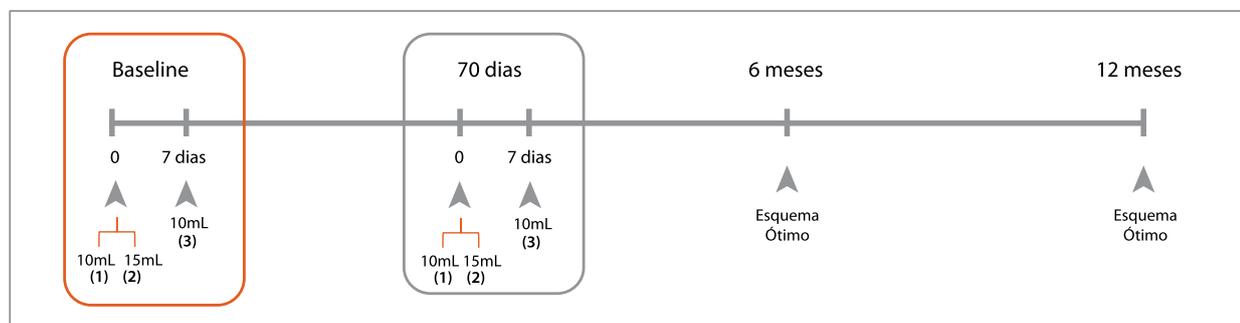
Entre outros, é importante que a técnica de PCR seja melhorada em termos de sensibilidade por meio de procedimentos de coleta de amostra e melhora da logística e viabilidade para implementação no campo.

O objetivo do estudo, portanto, é estimar o ganho de sensibilidade a partir de várias estratégias de coleta de amostra para PCR para detectar a forma crônica da doença de Chagas na avaliação inicial, em relação ao padrão usualmente utilizado – uma única amostra de 10ml (ver figura com desenho do estudo).

O protocolo do estudo foi aprovado em dois comitês de ética (MSF e CEADES - Coletivo de Estudos Aplicados para o Desenvolvimento Social na Bolívia) e também contou com a aprovação do Programa Nacional de Controle da Doença de Chagas na Bolívia. Em abril deste ano os primeiros pacientes começaram a ser recrutados e espera-se concluir o estudo no segundo semestre de 2012, trazendo respostas que contribuam para o desenvolvimento de novas ferramentas para o diagnóstico e tratamento da doença de Chagas. ●

Desenho do Estudo PCR

Benznidazol 5 mg/kg/d
por 60 dias



Desfecho primário
+ ou - PCR
em soro + pacientes

Desfecho secundário
definição de amostra ótima
+ ou - PCR
em soro + (10 ou 5 + 10 ml)

Desfecho secundário

Desfecho secundário

Estratégia atual = 1 amostra de 10 ml

Estratégia de reforço = **adicionar** outra amostra: RS1: 10+5; RS2: 10+10 at D7; RS3: 10+5+10 em D7

Estratégia de substituição = SS1:5 ml; SS2:5+10 em D7

DNDi E LAFEPE LANÇAM APRESENTAÇÃO PEDIÁTRICA CONTRA O PARASITA DE CHAGAS

A doença de Chagas afeta mais de 10 milhões de pessoas em todo mundo, dentre as quais grande parcela são crianças. Em países onde a transmissão vetorial é uma das principais vias de infecção pelo *Trypanosoma cruzi*, são elas as principais vítimas. Embora só existam dois medicamentos para o tratamento desta infecção, sendo um deles o benznidazol, as evidências sustentam que o tratamento em crianças pode levar a uma cura parasitológica entre 60-85% dos casos agudos, e mais de 90% dos casos de infecção congênita dos bebês tratados no primeiro ano de vida¹.

Desenvolvido há 40 anos, o benznidazol está disponível apenas em comprimidos de 100 mg, destinados a pacientes adultos. Hoje, para que possa ser usado em crianças, o medicamento precisa ser macerado, diluído ou fracionado em pequenos e imprecisos fragmentos (ver esquema abaixo).

A fim de preencher esta lacuna, a iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas (DNDi) e o Laboratório Farmacêutico de Pernambuco (LAFEPE) se uniram, em 2008, para desenvolver a primeira formulação pediátrica do benznidazol. Com lançamento

previsto para final de 2011, o medicamento entra na fase final de produção industrial. Para remediar esta situação, a nova formulação pediátrica do benznidazol será rapidamente desintegrável, o que facilitará o tratamento de crianças e bebês. O produto, destinado a pacientes de até 2 anos e com até 20 kg, terá 12,5 mg e será vendido a preço de custo aos países onde houver necessidade. O pedido do registro sanitário já foi solicitado à Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ●



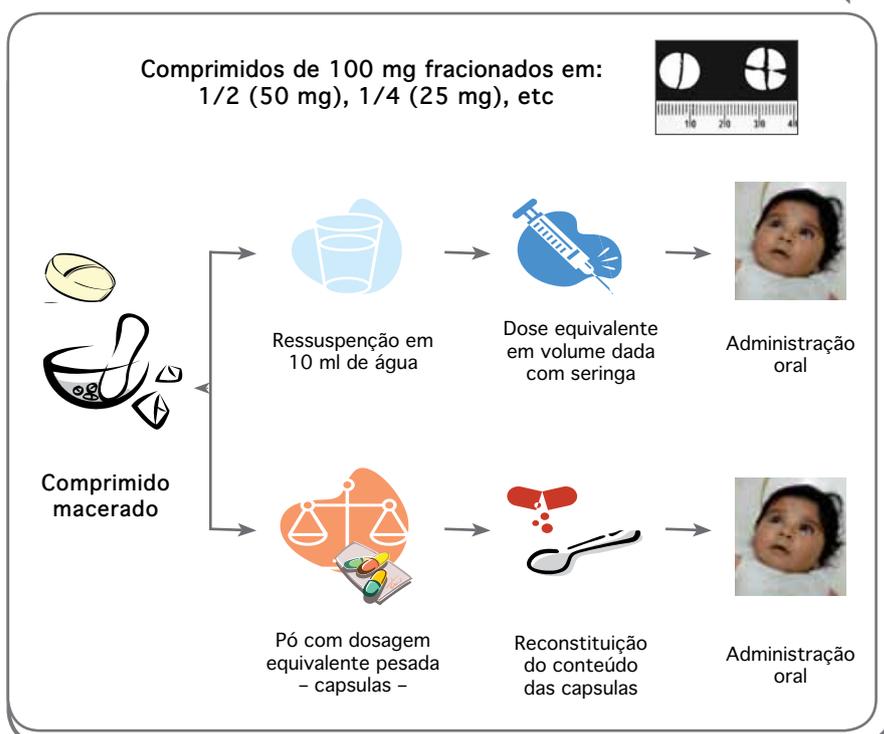
1 Bern C, Montgomery S et al, 'Evaluation and treatment of Chagas disease in the united states: A systematic review', Jama, Nov 14, 2007 – Vol 298, No 18



Cecília Centurión

“Esperamos que a formulação pediátrica do benznidazol consiga satisfazer a demanda de tratamento dos profissionais de saúde, cada vez mais conscientes dos benefícios a longo prazo de tratar os menores de 14 anos, com uma formulação ajustada especificamente para esta faixa etária. Que a formulação deixe de ser uma desculpa para evitar a indicação do tratamento”, diz Cecilia Centurión, da Chagas Disease Alliance – rede de pessoas afetadas direta e indiretamente pela doença de Chagas, atuante na Argentina e no México.

Formas atuais de administrar o benznidazol



ACESSO

Duas ferramentas para contribuir no acesso ao benznidazol

— O **Guia de Compras** será um passo-a-passo virtual para orientar atuais e futuros compradores do benznidazol (pediátrico e adulto) na aquisição deste medicamento produzido por fonte única (LAFEPE). O guia será atualizado sempre que necessário e está disponível em: www.guiadecomprasbenznidazol.org

— A outra ferramenta é a **Estimativa de Demanda do Benznidazol** (ver foto ao lado), fruto de uma parceria entre OPAS, DNDi e MSF, para colaborar com o LAFEPE na definição da quantidade estimada a ser demandada e, assim, contribuir no melhor planejamento da produção tanto de princípio ativo como de produto final. Coordenadores nacionais de programa e outros gestores públicos estão sendo treinados no uso da ferramenta nas reuniões das Iniciativas de Chagas, organizadas pela OPAS, para que possam definir suas demandas do produto para a doença de Chagas, contribuindo para o planejamento da estratégia de tratamento nos países afetados pela doença.



POP PK

Estudo de farmacocinética populacional na Argentina

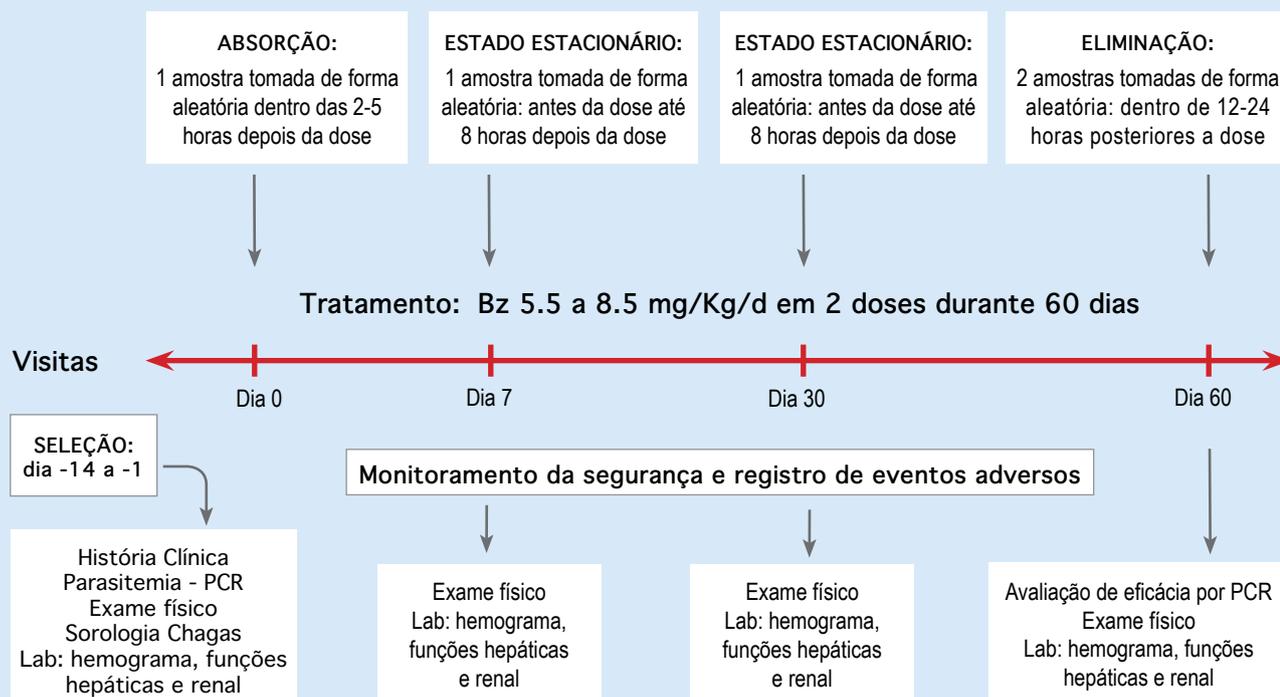


Com o objetivo de obter dados de farmacocinética populacional de crianças tratadas com benznidazol, incluindo a formulação pediátrica, está sendo realizado um estudo de fase IV em centros de pesquisa de Buenos Aires e de áreas endêmicas do norte da Argentina, como Jujuy, Salta e Santiago del Estero (ver abaixo o esquema do estudo).

Atualmente, estima-se que 1,5 a 2 milhões de argentinos sejam portadores da doença.

“Desde 1970 não se obtém informações de farmacocinética do benznidazol e um estudo deste tipo nunca foi realizado com crianças.”, diz o médico argentino Jaime Altchek, investigador principal do estudo e integrante da Divisão de Parasitologia do Hospital Pediátrico Ricardo Gutiérrez, em Buenos Aires. Segundo ele, os resultados obtidos contribuirão para o conhecimento acerca dos medicamentos disponíveis contra a doença de Chagas.

Para o estudo aberto que teve início em maio de 2011, serão recrutados 80 pacientes. O grupo englobará casos congênitos, crianças no início da fase crônica indeterminada da doença e casos agudos resultantes de transmissão por vetor. Participarão do estudo crianças de até doze anos.



OUTROS ESTUDOS

POSACONAZOL

Dois novos estudos clínicos de fase II visam avaliar a eficácia do antifúngico oral posaconazol no tratamento de pacientes com a forma crônica da doença de Chagas: o STOP Chagas, financiado pela empresa Merck; e o CHAGASAZOL, liderado pelo *Hospital Universitari Vall d'Hebron Research Institute* em Barcelona.

O STOP Chagas da Merck é um estudo de prova de conceito, randomizado, placebo-controlado, que utiliza o posaconazol em suspensão oral (400mg duas vezes ao dia) por 60 dias, tanto como monoterapia ou administrado concomitantemente ao benznidazol. A monoterapia com benznidazol será utilizada como braço de controle. O estudo pretende recrutar 160 pacientes adultos (homens e mulheres acima de 18 anos) com a forma crônica indeterminada da doença de Chagas em diversos centros de pesquisa na América do Sul, e acompanhá-los por até 360 dias. O STOP Chagas utiliza a reação em cadeia da polimerase (PCR) para avaliar os níveis de *T.cruzi* no sangue como principal desfecho para a resposta ao tratamento etiológico.

A segurança será monitorada periodicamente de forma externa e independente pelo *Data and Safety Monitoring Board (DSMB)*, que fará recomendações quando for necessário. Os resultados do estudo estão previstos para 2012. Em seu comunicado à imprensa, a Merck afirmou que “trabalhará com parceiros para facilitar o acesso ao posaconazol se os estudos demonstrarem benefício no tratamento da doença de Chagas crônica”.

O estudo CHAGASAZOL do *Hospital Universitari Vall d'Hebron Research Institute* de Barcelona, Espanha, é um estudo de fase II, randomizado, aberto, para testar a eficácia do posaconazol no tratamento etiológico da doença de chagas crônica. O estudo teve início em agosto de 2010 e está em fase de recrutamento. O estudo possui três braços: posaconazol em dose baixa, posaconazol em dose elevada e o braço de controle com benznidazol.

O estudo tem como medida de efeito primário verificar a cura parasitológica medida por PCR em tempo real 12 meses após o início do tratamento e PCR negativo ao final do acompanhamento. O objetivo secundário é aferir o controle parasitológico de forma sustentada; e a observação de segurança e tolerabilidade para ambos os fármacos envolvidos no estudo após dois meses do início do tratamento.

Os resultados preliminares estão previstos para dezembro de 2011. O posaconazol é comercializado em inúmeros países (entre eles o Brasil) como NOXAFIL® suspensão oral.

BENEFIT

BENEFIT (sigla para o nome em inglês de *BENZnidazol Evaluation For Interruption of Tripanossomíases*) é um estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, placebo-controlado que visa recrutar 3,000 pessoas na América Latina com cardiomiopatia chagásica.

O desenho inclui a randomização dos pacientes incluídos no estudo para receber o benznidazol (5mg/kg por dia) ou placebo, por 60 dias. Os pacientes são acompanhados por um período de até cinco anos e o estudo tem 90% de possibilidade para identificar em 25% a redução do risco relativo.

O projeto BENEFIT inclui dois sub-estudos para avaliar os efeitos do benznidazol na eliminação do parasita e o impacto do tratamento etiológico na função ventricular esquerda. Este é considerado o maior estudo clínico já conduzido para a doença de Chagas e deve esclarecer o papel da terapia tripanocida na prevenção da progressão e morte por doenças cardíacas causadas pela doença de Chagas.

O recrutamento teve início em 2004, em centros de pesquisa em diversos países da América Latina, entre eles, Brasil, Argentina, Bolívia e Colômbia. Ao todo, 96% dos pacientes receberam mais de 75% do tratamento indicado durante período de 60 dias. A taxa cumulativa de interrupção do tratamento é de 14,5%, sendo que 6,6% desses pacientes já retomaram o curso da medicação.

O estudo é financiado pela *Canadian Institutes of Health Research* e conta com a colaboração do Hospital Dante Pazzanese (São Paulo/Brasil), Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (Brasil), Organização Mundial da Saúde, e Ministério da Saúde e Fundação Bunge y Born (Argentina). Abaixo é apresentado um resumo das medidas de efeito primário do estudo.

MEDIDA DE EFEITO PRIMÁRIO A primeira ocorrência de qualquer dos seguintes efeitos clinicamente significativos: morte, parada cardíaca, necessidade de desfibrilador e cardioversão, taquicardia ventricular sustentada documentada necessitando de cardioversão, novo desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva sintomática, ou qualquer evento tromboembólico em pacientes sem antecedente de fenômeno tromboembólico.

DEBATE SOBRE INOVAÇÃO, ACESSO E DESAFIOS RELACIONADOS À DOENÇA DE CHAGAS

por Michelle Childs *



Nos últimos 11 anos, a organização Médicos Sem Fronteiras (MSF) tem implementado projetos para o tratamento da doença de

Chagas, em diversos países da América Latina. Em 2009, data do centenário da descoberta da doença, MSF lançou a campanha mundial “É hora de romper o silêncio”¹. O ponto central desta campanha consistia em lutar pelo acesso ao tratamento e às ferramentas para o diagnóstico de doença – um aspecto crítico que pretende dar respostas à doença de Chagas.

MSF diagnostica e trata a doença de Chagas utilizando as tecnologias existentes², mas somos conscientes de que lamentavelmente existem limitações. O desenvolvimento de um teste de cura, de melhores exames para se chegar a um diagnóstico mais rápido, e de melhores tratamentos são fundamentais para aperfeiçoar a resposta. Esta brecha no panorama da inovação em relação à doença de Chagas é resultado do desequilíbrio existente no financiamento da pesquisa e o desenvolvimento (P&D). As empresas financiam P&D aplicando altos preços aos produtos já desenvolvidos. Por esta razão, o atual sistema de inovação em saúde não só resulta em produtos caros e por tanto inacessíveis, mas também se concentra principalmente nas áreas

de maior retorno financeiro, em vez de fazê-lo naquelas de maior necessidade.

A adoção, por parte dos estados membros da OMS da Estratégia Global e Plano de Ação para a Saúde Pública, Inovação e Propriedade Intelectual (EGPA), em maio de 2008, demonstrou o amplo reconhecimento da necessidade de novos enfoques para encarar as urgentes necessidades médicas com relação às doenças que afetam predominantemente as pessoas que moram em países em desenvolvimento. Partindo desta base, existe agora a urgente necessidade de explorar mecanismos alternativos para financiar a pesquisa e o desenvolvimento, a fim de acelerar os avanços científicos relacionados com tecnologias essenciais para a saúde e que desvinculem os custos da P&D dos preços dos produtos.

Como parte da implementação da EGPA, foi constituído um grupo de especialistas sob o Grupo de Trabalho Consultivo de Especialistas (GTCE) com a finalidade de explorar o financiamento e a coordenação de pesquisa e desenvolvimento e apresentar um relatório perante a Assembleia Mundial da Saúde em 2012. Trata-se de uma oportunidade chave para analisar as propostas apresentadas pelos Estados Membro da OMS, e outros, que incluem sugestões sobre novas formas de financiar a inovação sobre a doença de Chagas. Ao avaliar estas propostas, dois assuntos devem ser considerados prioritários: se respondem a uma necessidade médica determinada, e se facilitam ou permitem o acesso sustentável para a inovação resultante.

A pesquisa por si só não garante o acesso aos medicamentos, aos diagnósticos e às vacinas para as pessoas mais pobres. A crua realidade nos mostra que mesmo contando com a

pesquisa, o acesso aos frutos da inovação está longe de estar assegurado, já que o acesso depende de preços acessíveis e de políticas de registro para os medicamentos. Apesar da existência de ferramentas apropriadas, MSF com frequência tem que lutar para ter acesso a elas – com consequências devastadoras.

É fundamental que quando o GTCE avalie as propostas para o financiamento de P&D, examine com muito cuidado como será realizado o acesso aos produtos resultantes. Ter novas formas de financiamento de P&D essencial para a saúde de modo sustentável significa que os custos relacionados à inovação devem ser separados ou desvinculados do preço final dos produtos. As propostas devem ser analisadas levando em consideração tanto sua capacidade de inovar como de assegurar o acesso sustentável aos produtos resultantes.

MSF acredita que somente enfrentando estes desafios sistêmicos será possível encontrar uma solução sustentável para a atual lacuna existente para o acesso rápido e de baixo custo, aos produtos ou para o desequilíbrio em inovação médica, a qual atualmente está concentrada nas necessidades do mercado e não nas necessidades de saúde.

O atual impulso internacional em inovação, relacionado com as doenças negligenciadas, oferece uma oportunidade para abordar às necessidades tecnológicas desatendidas, com a finalidade de melhorar a detecção e o tratamento da doença de Chagas. Esta é uma oportunidade que não podemos perder. ●

*Diretora de Advocacy da Campanha de MSF para o Acesso aos Medicamentos Essenciais.

1 Mais detalhes sobre a campanha “Romper o Silêncio” em - <http://www.chagas-break-the-silence.com/>
2 Yun et al. Feasibility, Drug Safety, and Effectiveness of Etiological Treatment Programs for Chagas Disease in Honduras, Guatemala, and Bolivia: 10-Year Experience of Médecins Sans Frontières. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v.3, n.7, Julho 2009.

A REDE NHEPACHA E A PLATAFORMA DE PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇA DE CHAGAS

por Joaquim Gascon*



Diversas circunstâncias nos fazem recordar que a doença de Chagas é uma das doenças consideradas extremamente negligenciadas. Entre estas circunstâncias podemos mencionar: equívocos existentes, até pouco tempo atrás, sobre a causa última das complicações crônicas da doença; problemas para poder ter acesso aos dois únicos medicamentos antiparasitários que existem no mercado há quase 50 anos; lentidão na realização de estudos clínicos com novos medicamentos.

Somente os programas de controle vetorial, organizados nos países onde a doença é endêmica, nos recordavam sua existência. Recentemente, o esforço de alguns grupos de pesquisa e de certas iniciativas como o estudo BENEFIT (ver pág. 8) tem colaborado em despertar um maior interesse sobre a doença.

Durante anos, a teoria de que a doença de Chagas era de origem auto-imune freou o desenvolvimento da pesquisa básica e da possibilidade de dar respostas à necessidade de encontrar melhores medicamentos antiparasitários. Atualmente, e após o reconhecimento de que a persistência

do parasita nos tecidos afetados encontra-se na raiz dos eventos fisiopatológicos e clínicos que sofrem as pessoas atingidas pela doença, enfrentamos outras barreiras importantes. Uma delas diz respeito à falta de marcadores de cura da doença. Isto dificulta tanto o acompanhamento clínico dos pacientes como os estudos clínicos com novos medicamentos.

A rede ibero-americana NHEPACHA (sigla para *Nuevas Herramientas para el diagnóstico y evaluación de Pacientes con enfermedad de CHagas*) organizou-se em torno da necessidade de incentivar e compartilhar a pesquisa sobre os marcadores de cura e progressão da doença, a acessibilidade aos fármacos e a necessidade de incentivar estudos clínicos relativos a novos medicamentos. Esta rede também tem como objetivo promover a troca de conhecimentos científicos e preparar estudos operacionais e estudos clínicos multicêntricos com as novas ferramentas desenhadas.

A rede NHEPACHA nasce em um momento em que é possível e necessário que a pesquisa sobre Chagas ocupe um lugar privilegiado na agenda internacional. No contexto dos trabalhos da Plataforma de Pesquisa Clínica sobre a Doença de Chagas e, através da ação em conjunto com os grupos que a integram, quer contribuir para este esforço. ●

Grupos que integram a rede NHEPACHA

- ▶ **Belkisyole Alarcón de Noya y Oscar Noya.** IMT-UCV (Instituto Medicina Tropical, Universidad Central de Venezuela), Venezuela.
- ▶ **Tania Araujo-Jorge.** FIOCRUZ-IOC. (Fundação Oswaldo Cruz – Instituto Oswaldo Cruz), Brasil.
- ▶ **Joaquim Gascon.** CRESIB (Centre Recerca en Salut Internacional de Barcelona), Espanha.
- ▶ **Mario Grijalva.** CIEI-PUCE (Centro de Investigación de Enfermedades Infecciosas de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador), Equador.
- ▶ **Felipe Guhl.** UA-CIMPAT (Universidad de los Andes), Colômbia.
- ▶ **Manuel C. Lopez.** IPBLN-CSIC. (Instituto Lopez-Neyra, Granada), Espanha.
- ▶ **Janine Ramsey.** CRISP –INS (Centro Regional de Investigación en salud Pública, Instituto Nacional de Salud Pública. Chiapas), México.
- ▶ **Isabela Ribeiro.** DNDi (iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas).
- ▶ **Alejandro Schijman.** INGENI (Instituto de Investigaciones en Ingeniería Genética y Biología Molecular), Argentina
- ▶ **Sergio Sosa-Estani.** CENDIE, (Centro Nacional de Diagnóstico e Investigación de Endemoepidemias), Argentina
- ▶ **Faustino Torrico.** UMSS. (Universidad Mayor de San Simón), Bolívia
- ▶ **Rodolfo Viotti.** HIGAEP. (Hospital Eva Perón), Argentina

* Coordenador da Rede NHEPACHA

NOVO CENÁRIO DE ESTUDOS CLÍNICOS PARA CHAGAS E AS PERSPECTIVAS PARA OS PRÓXIMOS ANOS

por Sergio Sosa-Estani*



Agora que as ações destinadas a interromper a transmissão do *Trypanosoma cruzi* alcançaram níveis de desenvolvimento adequados e uma implementação significativa evitando a incidência de novos casos, os cuidados da saúde devem centrar-se em oferecer acesso apropriado, melhorando as oportunidades de cura,

evitando a progressão da doença e oferecendo uma melhor qualidade de vida. Para alcançar os cenários adequados, tornam-se necessários, implementar as ferramentas e procedimentos de eficácia reconhecida e melhorar as ferramentas disponíveis, tais como métodos de diagnóstico, monitoramento de respostas terapêuticas e tratamentos com o objetivo de modificar os níveis de oportunidade e segurança.

Podemos considerar três grandes momentos históricos na busca de melhores soluções: os anos 60-70, momento em que foram desenvolvidos os únicos medicamentos que estão disponíveis, mas que ainda demandam tempos prolongados de acompanhamento devido às ferramentas e critérios existentes na época.

Nos anos 80, o tratamento indicado para a fase crônica foi abandonado e a realização de estudos clínicos suspensa devido ao conceito de que o tratamento etiológico não seria útil nesta fase. Considerava-se que a evolução da patologia era quase exclusivamente determinada por fenômenos de autoimunidade. Alguns grupos isolados persistiram na idéia de que o tratamento etiológico teria efeitos benéficos na fase crônica, e realizaram-se estudos observacionais que precisaram de um longo período de acompanhamento para obterem valiosos resultados, embora limitados com relação à evidência para o tratamento em adultos.

Nos anos 90, iniciaram-se novamente estudos clínicos controlados que alcançaram evidências da eficácia no tratamento de crianças e adolescentes, na fase crônica da infecção, ampliando o critério de indicação terapêutica. Este novo cenário e o avanço das medidas de prevenção aumentaram o interesse em buscar novamente possibilidades de tratamento às pessoas infectadas em fase crônica.

O reconhecimento da utilidade do tratamento etiológico contra a infecção por *T. cruzi* deve ser medido tendo em conta o impacto que esta ação pode produzir no controle da doença de Chagas. É necessário destacar que o tratamento etiológico atua em diferentes níveis de prevenção tais como a prevenção secundária: curando as infecções agudas e crônicas antes que esta produza dano orgânico;

e a prevenção primária: quando o tratamento é realizado especialmente em crianças, reduzindo o número de futuras mães, doadores de sangue e órgãos infectados. O objetivo do tratamento específico contra a infecção por *T. cruzi* consiste em eliminar o parasita, diminuindo a probabilidade de que o paciente desenvolva uma doença, interrompendo assim a cadeia de transmissão.

A disponibilidade de novas ferramentas para a medição da resposta terapêutica resultou na necessidade de se revisar o conceito de eficácia do tratamento. Isto se baseia em outros casos de infecções crônicas nos quais se considera como resposta terapêutica positiva a redução de oferta antigênica (melhora), sem necessariamente alcançar à cura completa, demonstrando “clearance” do agente etiológico, o *T. cruzi* neste caso.

Este cenário incentiva a busca de novas alternativas que incluem diferentes estratégias: avaliação de novos esquemas com antigos fármacos; avaliação de antigos ou novos fármacos para outra indicação com atividade tripanocida (*in vitro* e *in vivo*) ou combinações destas com as reconhecidos fármacos tripanocidas; e desenvolvimento de novas drogas. Atualmente existem exemplos de estudos clínicos para cada uma destas estratégias.

Os processos inovadores devem vir acompanhados de outros igualmente importantes: aumento da prática do tratamento indicado atualmente como obrigatório (casos com infecção aguda e crônica de não mais de 15-20 anos de evolução), e atualização de novos critérios de eficácia à resposta terapêutica, perante os órgãos de regulação. Isto facilitará o caminho para a incorporação de novas ferramentas em fase de pesquisa ou que possam surgir num futuro próximo.

Fóruns internacionais e nacionais destacam a necessidade de atender um conjunto de doenças definidas como negligenciadas, algumas delas classificadas como elimináveis. É o caso da doença de Chagas que está novamente presente nas agendas de diferentes instâncias institucionais, embora este interesse deva ser incrementado e sustentável.

Ao mesmo tempo em que as ações de controle reduzem a ocorrência de novos casos, o diagnóstico precoce e o tratamento oportuno são as ferramentas essenciais para eliminar a doença de Chagas da listagem de problemas de saúde pública. Isto reduzirá o impacto social e econômico, oferecendo bem-estar às pessoas tratadas e às suas comunidades. ●

* Diretor do Instituto Nacional de Parasitologia Dr. Mario Fatała Chabén, Argentina e Coordenador da Plataforma

Glossário

Desfecho primário: O principal resultado medido ao final do estudo para verificar a eficácia de determinado tratamento (ex: número de mortes, ou a diferença no número de sobreviventes entre os grupos de controle e o do tratamento). O desfecho primário é sempre definido antes do início do estudo.

Estudos pré-clínicos: envolve a caracterização tanto biológica quanto química de um composto. Podem ser realizados *in vitro*, em modelos animais, tecidos isolados ou em células. A proposta desta fase é definir a farmacologia, toxicologia, metabolismo e a farmacocinética de um composto. Estes estudos determinam se há evidência de segurança adequada e atividade potencial que justifiquem o risco de introduzir o composto em humanos.

Estudo clínico de fase I: tem como objetivo estabelecer a segurança inicial de um composto químico em humanos saudáveis. Estudos de fase I geralmente começam com uma dose única do composto em estudo, progredindo para múltiplas ou doses mais altas à medida que a segurança é observada na administração da dose anterior. Requer um monitoramento constante dos sujeitos de pesquisa. Um perfil farmacocinético do composto em humanos é definido nesta fase e outras informações fundamentais são obtidas como a dose máxima tolerada em humanos e um perfil preliminar do potencial de toxicidade do composto em humanos. Esta fase também pode conter estudos de prova de conceito para verificar que o desfecho secundário usado como marcador da eficácia em estudos pré-clínico também é observado em humanos.

Estudo clínico de fase II: estabelecem a segurança do uso de determinado composto químico em pacientes humanos. Estudos de fase II são normalmente controlados, utilizando múltiplas doses do composto estudado para tentar identificar a dose adequada para se obter o efeito terapêutico desejado, num equilíbrio aceitável entre os benefícios terapêuticos e os riscos, evidenciado por efeitos adversos e outras medidas de segurança.

Estudo clínico de fase III: estabelecem a segurança e eficácia de um composto químico em pacientes humanos. Normalmente utilizam a dose ideal identificada na fase II e são geralmente estudos grandes, multicêntricos, que recrutam centenas ou milhares de pacientes. Estudos de fase III quase sempre utilizam braços de placebo ou com outro composto ativo e os resultados são utilizados pelas autoridades reguladoras para determinar se a segurança e eficácia de determinado medicamento está adequada para uso em humanos.

Estudo clínico de fase IV: São pesquisas realizadas depois de comercializado o produto. Estas pesquisas são executadas com base nas características com que foi autorizado o medicamento. Geralmente são estudos de vigilância pós-

-comercialização, para estabelecer o valor terapêutico, o surgimento de novas reações adversas e/ou confirmação da frequência de surgimento daquelas já conhecidas, e novas estratégias de tratamento. Nas pesquisas de fase IV deve-se seguir as mesmas normas éticas e científicas aplicadas às pesquisas das fases anteriores.

Farmacocinética: ramo da farmacologia que estuda a absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de fármacos em organismos vivos. São estudos que utilizam um número limitado de voluntários, requerem um grande número de amostras por paciente. Esses estudos, contudo, são escassos de informações sobre co-variáveis (idade, sexo, peso etc), fornecem informação limitada sobre a variabilidade na população e têm um poder limitado de predição.

Farmacocinética Populacional: busca quantificar os parâmetros típicos de uma população, ao invés daqueles de um indivíduo. Os modelos de farmacocinética populacional fornecem informação sobre os valores populacionais dos parâmetros farmacocinéticos de um fármaco, a variabilidade inter-individual (as diferenças entre diferentes indivíduos de uma mesma população), a variabilidade intra-individual (as diferenças de um mesmo indivíduo em diferentes ocasiões), o efeito de co-variáveis (ex. sexo, idade, peso etc) sobre os parâmetros farmacocinéticos.

In vitro: é uma expressão latina que designa todos os processos biológicos que têm lugar fora dos sistemas vivos, no ambiente controlado e fechado de um laboratório e que são feitos normalmente em recipientes de vidro.

In vivo: significa “que ocorre ou tem lugar dentro de um organismo”. Em ciência, *in vivo* refere-se à experimentação feita dentro ou no tecido vivo de um organismo vivo, em oposição a um parcialmente ou totalmente morto. Experiências com animais e ensaios clínicos são formas de investigação *in vivo*.

PCR: a reação em cadeia da polimerase (em inglês Polymerase Chain Reaction – PCR) é um método de amplificação (de criação de múltiplas cópias) de DNA (ácido desoxirribonucleico) sem o uso de um organismo vivo, por exemplo, *Escherichia coli* (bactéria) ou leveduras. A PCR encontra sua principal aplicação em situações onde a quantidade de DNA disponível é reduzida. Em teoria, é possível amplificar qualquer DNA. Pode ser utilizado para identificação de patógenos que estão presentes em amostras. A Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) é um método muito sensível de análise e por isso é realizado com muito cuidado para evitar contaminações que possam inviabilizar ou tornar errôneo o resultado. O resultado deve ser analisado e interpretado com a ajuda de um profissional competente.