INFORMATIVO 9 Nº

PLATAFORMA DE PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇA DE CHAGAS

EDIÇÃO DE ANIVERSÁRIO
10 ANOS DA PLATAFORMA CHAGAS E 110 ANOS DA DESCOBERTA DA DOENÇA DE CHAGAS

P3

A Plataforma de Pesquisa Clínica em Doença de Chagas foi criada em 2009, no centenário da descoberta da enfermidade, para colaborar na superação dos desafios envolvendo pesquisa e desenvolvimento (P&D) para esta doença negligenciada. Uma rede flexível, a Plataforma é voltada a atender às necessidades das pessoas afetadas pela doença de Chagas, possibilitando o diagnóstico e o tratamento da infecção causada pelo *Trypanosoma cruzi*. Criando um ambiente aberto, inovador, colaborativo, a Plataforma promove reuniões, treinamentos, padronização de protocolos, aspectos regulatórios e integração de princípios éticos. A Plataforma proporciona ainda um fórum para discussões técnicas e intercâmbio de informações relacionadas à doença de Chagas, também tendo em vista a utilização dos recursos de maneira eficiente, evitando a duplicação. Atualmente, a rede reúne mais de 460 membros de 23 países endêmicos e não endêmicos. Representando mais de 150 instituições, esses indivíduos são pesquisadores, acadêmicos, representantes de governos, organizações internacionais, nacionais e associações de pacientes. Os novos conhecimentos adquiridos e o aumento do número de pesquisas e iniciativas ligadas à doença de Chagas são motivos para renovar o otimismo e enfatizar a necessidade de manter uma colaboração aberta e um intercâmbio de informação fluido. Buscando a cooperação entre as iniciativas de P&D, a Plataforma Chagas segue facilitando a pesquisa clínica, promovendo capacitação profissional e fortalecendo as estruturas e capacidades institucionais, tendo em vista medicamentos acessíveis e mais fáceis de administrar, assim como novas ferramentas de diagnóstico e seguimento da doença.

RIO DE JANEIRO **MAIO/2019** - REIMPRESSÃO **JULHO/2019**

SUMÁRIO

P2 EDITORIAL – DEZ ANOS DE TRABALHO DA PLATAFORMA CHAGAS

P3 PLATAFORMA CHAGAS E OS MARCOS DA ÚLTIMA DÉCADA PARA A DOENÇA DE CHAGAS: 2009 - 2019

P4 A CARTA DE SANTA CRUZ

P5 A LUTA DA RIO CHAGAS CONTRA 110 ANOS DE SILÊNCIO

P6 A ÚLTIMA DÉCADA DE PESQUISA PARA A DOENÇA DE CHAGAS

P7 OFICINA DISCUTE AS PRIORIDADES DE PESQUISA PARA CHAGAS

P8 NOVOS REGIMES PARA O TRATAMENTO DE CHAGAS EM FASE CRÔNICA: BENDITA, UM ESTUDO RANDOMIZADO

P9 COINFECÇÃO POR *TRYPANOSOMA CRUZI* E HIV

P10 BIOMARCADORES PARA AVALIAÇÃO DE RESPOSTAS AO TRATAMENTO: O CASO DA REDE NHEPACHA

P11 COMENTÁRIOS SOBRE A DOENÇA DE CHAGAS NO DEPARTAMENTO DE JUTIAPA, GUATEMALA

P12 UM MODELO COOPERATIVO PARA MELHORAR O ACESSO

EDITORIAL

DEZ ANOS DE TRABALHO DA PLATAFORMA CHAGAS

SERGIO SOSA-ESTANI, DND*i* AMÉRICA LATINA

As duas terapias atuais contra o *Trypanosoma cruzi*, nifurtimox e benzonidazol, foram registradas no final dos anos 60 e 70, respectivamente. Desde então, seus atributos foram confirmados, e foram demonstrados benefícios individuais de cura da infecção e prevenção de morbimortalidade. Além disso, ao contribuir também para a interrupção da transmissão congênita, quando meninas e mulheres em idade fértil são tratadas antes da gravidez, estas terapias trazem benefícios em termos de saúde pública.

Durante várias décadas, os governos dos países endêmicos, por meio das iniciativas regionais (INCOSUR, IPA, IPCAM) e com o apoio da OPAS-OMS, concentraram seus esforços na prevenção da ocorrência de novos casos de doença de Chagas, sobretudo por meio da eliminação do vetor. Mais recentemente, foram formalmente incorporadas atividades relacionadas ao cuidado de pessoas infectadas, por meio do diagnóstico precoce e do tratamento adequado. Embora estas ações tenham sido estabelecidas, reconhecidas e pactuadas, seu volume ainda é escasso em relação à população afetada, estimada em mais de 6 milhões de pessoas.

Além disso, nos últimos anos, várias iniciativas de organizações não governamentais e acadêmicas, governos e entidades supranacionais têm empenhado esforços no campo das atividades de pesquisa básica, pré-clínica, clínica e de implementação, buscando otimizar as ferramentas para a atenção às pessoas. Para chamar atenção para esta doença negligenciada e mantê-la na agenda de saúde pública, foram realizadas também campanhas de comunicação e ações de sensibilização.

É neste contexto que a Plataforma de Pesquisa Clínica em Doença de Chagas, coordenada pela DND*i*, celebra seus 10 anos como um espaço para discussões e definições estratégicas tanto no campo da pesquisa quanto no que diz respeito ao acesso, advocacy e intercâmbio com as associações de pessoas afetadas. Ao longo desses anos, a Plataforma também teve um papel importante na geração dos argumentos que embasaram ensaios clínicos de novos esquemas terapêuticos dos atuais medicamentos tripanocidas, isoladamente ou em combinação, e na definição das diretrizes dos desenhos atuais de ensaios clínicos. Além disso, a rede contribuiu para as definições metodológicas de laboratório para medição de resposta terapêutica, a discussão sobre a harmonização de modelos de ensaios pré-clínicos, a integração de estratégias terapêuticas como quimioterapia e imunoterapias/vacinas terapêuticas, entre outras. Também foi um espaço onde foram discutidas e propostas estratégias para eliminar barreiras ao acesso ao diagnóstico e tratamento com as ferramentas atualmente disponíveis, bem como um espaço de reflexão e compreensão entre a comunidade científica, tomadores de decisão dos programas de controle e pessoas afetadas.

Ao longo destes 10 anos de atividade da plataforma, os avanços foram significativos, mas sabemos que ainda há muito por fazer. Desejamos que estas contribuições, que trazem uma nova esperança de obtermos melhores ferramentas para um melhor cuidado das pessoas afetadas, continuem e se multipliquem em ideias renovadas, viáveis e que estejam ao alcance de quem precisar. Acreditamos que assim podemos seguir contribuindo ativamente para eliminar a doença de Chagas como um problema de saúde pública.

Participantes da Reunião da Plataforma Chagas de 2018, realizada em Santa Cruz de la Sierra, Bolívia.

PLATAFORMA CHAGAS E OS MARCOS DA ÚLTIMA DÉCADA PARA A DOENÇA DE CHAGAS: 2009 - 2019

PLATAFORMA CHAGAS		CENÁRIO GLOBAL DE CHAGAS
• A Plataforma Chagas é lançada oficialmente durante a 25ª Reunião de Pesquisa Aplicada à doença de Chagas, em Uberaba, Brasil. A primeira Reunião Anual da Plataforma Chagas acontece no Rio de Janeiro	**2009**	• Centenário da descoberta da doença por Carlos Chagas
• A segunda reunião da Plataforma Chagas, em Buenos Aires, discute o desenvolvimento de estudos para novos compostos	**2010**	• FINDECHAGAS é formalmente criada, representando pessoas afetadas pela doença de Chagas • MSF e DND*i* lançam a campanha *Time to Treat* (Hora de Tratar)
• Lançamento da Newsletter da Plataforma Chagas e do Webforum • TPP é atualizado para desenvolvimento de novos tratamentos • Sob orientação da OMS-TDR, o uso em tempo real do PCR é padronizado em estudos clínicos	**2011**	• A Rede NHEPACHA é criada para fortalecer a pesquisa em biomarcadores • Escassez global temporária de benzonidazol • A formulação pediátrica de benzonidazol é registrada no Brasil
• Estudo E1224 começa na Bolívia • Consenso sobre a padronização de modelos pré-clínicos • Reunião técnica sobre meta-análise de estudos clínicos em azóis • A reunião anual da Plataforma Chagas é realizada no Rio de Janeiro	**2012**	• Declaração de Londres sobre Doenças Tropicais Negligenciadas é assinada • Um segundo produtor de benzonidazol (ELEA) está em operação
• Estudo E1224 é concluído, demonstrando que o benzonidazol é mais efetivo na eliminação contínua do parasita. Os resultados são compartilhados em reunião online da Plataforma Chagas em dezembro • A Reunião Anual da Plataforma Chagas é realizada em Cochabamba, Bolívia	**2013**	• A Coalizão Global de Chagas é lançada para melhorar o acesso ao tratamento para pacientes afetados por Chagas ao redor do mundo
• A reunião anual na Cidade do México é realizada em conjunto com uma reunião da Iniciativa de Países Centro-Americanos (IPCAM)	**2014**	• Os resultados do estudo clínico CHAGASAZOL são publicados: o posaconazol mostrou atividade anti-*T. cruzi*, mas com maior taxa de falha do tratamento durante o acompanhamento
• Projeto de Acesso a Diagnóstico e Tratamento de Chagas é lançado • Reunião Anual em Buenos Aires, Argentina • Atualização dos TPPs para diagnóstico e tratamento	**2015**	• Resultados do estudo clínico BENEFIT são publicados
• Reunião anual realizada no Rio de Janeiro, Brasil. São desenvolvidas medidas de controle de qualidade para PCR em parceria com OMS-TDR, OPAS	**2016**	• Projeto piloto de Acesso ao Tratamento de Chagas lançado pelo Ministério da Saúde e Proteção Social da Colômbia em colaboração com a DND*i*
• A Reunião Plenária da Plataforma Chagas adota o formato bianual, com eventos-satélite regionais acontecendo ao longo do ano. O primeiro, sobre diretrizes nacionais de tratamento, é realizado no MedTrop ChagasLeish em Cuiabá, Brasil	**2017**	• A Administração de Alimentos e Medicamentos nos Estados Unidos aprova o registro de benzonidazol no país
• A Plataforma Chagas realiza sua reunião em Santa Cruz de la Sierra, Bolívia, fazendo uma revisão das prioridades de pesquisa para os próximos anos	**2018**	• A Carta de Santa Cruz é assinada, demandando intensificação nos esforços para acabar com a doença de Chagas como uma ameaça à saúde pública • A Organização Pan-Americana da Saúde publica diretrizes atualizadas para tratamento da doença de Chagas
• Aniversário de 10 anos da Plataforma Chagas	**2019**	• Aniversário de 110 anos da descoberta da doença de Chagas

A Carta de Santa Cruz foi aprovada pelos participantes da reunião plenária da Plataforma Chagas de 2018.

A CARTA DE SANTA CRUZ

No dia 15 de novembro de 2018, os membros da Plataforma Chagas e da Coalizão Global de Chagas, presentes na VIII Reunião da Plataforma Chagas em Santa Cruz de la Sierra, Bolívia, assinaram a Carta de Santa Cruz, dirigida a governos, organizações e doadores, pedindo que intensifiquem seus esforços para controlar e eliminar a doença de Chagas como um problema de saúde pública e reivindicando a adoção das seguintes medidas urgentes:

1. **Ampliar o acesso integral ao diagnóstico e tratamento da doença no âmbito dos sistemas de saúde.** Devem-se incluir medidas para reduzir a transmissão congênita, como a implementação sistemática de testes de diagnóstico em mulheres grávidas e bebês, e melhorar o acesso ao diagnóstico e tratamento para mulheres em idade reprodutiva, com a participação ativa das comunidades afetadas. As diretrizes nacionais também devem garantir que os testes diagnósticos e o tratamento, de acordo com as evidências clínicas mais recentes, estejam disponíveis nos centros de atenção primária de saúde nas comunidades afetadas ou próximos a elas e no seu sistema de referência.

2. Aumentar o investimento **em pesquisa e desenvolvimento**, em alinhamento com os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável, **para obter novas ferramentas terapêuticas mais seguras e efetivas**. Esta medida inclui empreender pesquisas para otimizar o tratamento atual, identificando e avaliando novas entidades químicas (NEQs) para ser utilizadas em monoterapia ou combinação; desenvolver formulações adaptadas para recém-nascidos e crianças, com estudos adequados de farmacocinética que permitam ajustar as doses de maneira apropriada; desenvolver novas vacinas preventivas ou terapêuticas para complementar tais estratégias; desenvolver melhores testes diagnósticos, desenvolver biomarcadores para avaliar a cura após o tratamento e identificar marcadores de progressão da doença; **planejar e implementar uma corte multi-local, colaborativa e de longo prazo para validar estes biomarcadores, e assim contribuir para informar e orientar prioridades de pesquisa.**

3. Melhorar a vigilância da doença de Chagas **estabelecendo a notificação compulsória de casos crônicos e suas complicações na população geral**. Isto permitirá que se conheça a carga e distribuição geográfica real da doença e se possam implementar estratégias de saúde pública apropriadas.

4. Finalmente, para ajudar a reverter o silêncio e a negligência que marcam a doença de Chagas desde seu descobrimento em 1909, os membros da Plataforma de Pesquisa Clínica em doença de Chagas e a Coalizão Global de Chagas signatários desta Carta apoiam a solicitação da Federação Internacional de Associações de Pessoas Afetadas pela doença de Chagas (FINDECHAGAS) para que se declare oficialmente o dia **14 de abril como Dia Internacional das pessoas afetadas pela doença de Chagas**. Neste dia, a cada ano, governos, organizações, doadores, pessoas afetadas e todos os que participam da luta contra Chagas unirão seus esforços para conscientizar sobre a doença e homenagear aquelas pessoas e famílias que sofreram em silêncio.

A Carta de Santa Cruz foi aprovada pelos 95 pesquisadores presentes na reunião plenária da Plataforma Chagas, representantes de 12 países, e até o momento conta com o apoio institucional de mais de 17 organizações.

O texto completo da Carta está disponível no site: **http://bit.ly/carta-santa-cruz-por**.

CHAGAS: PARA ACABAR COM A NEGLIGÊNCIA

JAVIER SANCHO, COALIZÃO GLOBAL DE CHAGAS

A Carta de Santa Cruz reúne os objetivos e o sonho compartilhado pela Coalizão Global de Chagas de que haja mais acesso ao diagnóstico e tratamento, bem como mais pesquisa e desenvolvimento para que existam novas ferramentas. A Carta em si resume o percurso de toda a comunidade de Chagas. O quarto ponto solicitado na Carta, referente ao Dia Mundial de Chagas, já está mais perto de se tornar realidade na próxima Assembleia Mundial da Saúde, em 2019. Passados 10 anos do lançamento da Plataforma e 110 anos da descoberta da doença por Carlos Chagas, a Carta de Santa Cruz, elaborada conjuntamente pela Coalizão e pela Plataforma Chagas, expressa a maneira concreta de continuar a luta para tirar do esquecimento milhões de pessoas afetadas pela doença.

A LUTA DA RIO CHAGAS CONTRA 110 ANOS DE SILÊNCIO

NANCY DOMINGA DA COSTA E **TANIA C. ARAÚJO-JORGE**,
ASSOCIAÇÃO RIO CHAGAS

Ação da Rio Chagas na Praça Cinelândia, no centro do Rio de Janeiro.

A Organização Mundial da Saúde estima em 6 milhões o número de pessoas infectadas com *Trypanosoma cruzi* no mundo. Mas a doença de Chagas é muito antiga, tendo sido encontrado DNA do parasita em múmias humanas de 9 mil anos de idade na região dos Andes. Bem mais recente foi sua descoberta como patologia, por Carlos Chagas em 1909. Mais recente ainda foi a organização de associações de portadores em todo o mundo, imprimindo novo ritmo à luta pelo direito ao acesso ao diagnóstico e tratamento das populações afetadas. Organizadas em torno da Federação Internacional de Associações de Portadores de doença de Chagas – FINDECHAGAS – as associações têm assumido o protagonismo dessa luta.

No Rio de Janeiro, a nossa associação tem uma história muito particular: sua origem se deu através do espaço de encontros mensais proporcionado por um curso de extensão do Instituto Oswaldo Cruz (IOC) chamado "Falamos de Chagas com CienciArte". O curso deu origem ao Coletivo Rio Chagas, que por sua vez decidiu se estruturar em Associação Rio Chagas, com diretoria, conselhos fiscal e científico, e CNPJ próprio.

No início, os encontros ocorriam apenas nos dias de aula do curso. Aos poucos a Associação foi criando sua autonomia. Hoje a parceria continua, e a Associação e o curso se reforçam mutuamente. O curso funciona na segunda sexta-feira de todos os meses, com oficinas práticas de CienciArte, aberto a quem quiser participar.

Em 2018, a Associação Rio Chagas realizou ações de destaque, que mostram seu vigor e o pique de seus participantes: 1- fez visitas ao Hospital Universitário no Fundão para divulgar a Associação em outros serviços especializados no tratamento da doença de Chagas; 2- participou da campanha de mídia com os Médicos Sem Fronteiras; 3- promoveu dois cursos de artesanato: biscuit e customização de sandálias; 4- participou de eventos na Fiocruz, entre eles a reunião do programa FioChagas, o Ciclo Carlos Chagas de Palestras e a Feira de Talentos Fiocruz Saudável; 5- montou uma barraca para venda de artesanato na festa junina dos estudantes do IOC e no Sindicato da Fiocruz; 6- participou do Congresso Brasileiro de Medicina Tropical, em Recife, e do Simpósio Ciência, Arte e Cidadania, no Rio de Janeiro; 7- participou da Assembleia da FINDECHAGAS, no México. Em 2019, a Rio Chagas fez uma ação de divulgação junto aos comerciantes na Feira de Tradições Nordestinas, em São Cristóvão.

É bonito olhar para trás e ver essas realizações. Um grupo de pessoas simples, em sua maioria idosas e com uma série de limitações físicas impostas pela progressão da doença crônica, mas que já têm um grau de consciência de seu papel como protagonistas do processo de luta contra a invisibilidade da doença de Chagas. Estamos seguras de que este é o caminho e nos manteremos firmes a percorrê-lo.

A ÚLTIMA DÉCADA DE PESQUISA PARA A DOENÇA DE CHAGAS

ISRAEL MOLINA, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO VALL D'HEBRON

Desde a descoberta da doença de Chagas até os dias atuais, mais de 100 anos se passaram. Os primeiros esboços desenhados à mão pelo Dr. Carlos Chagas no início do século XX deram lugar a imagens hiper-realistas de microscopia eletrônica ou às formas coloridas geradas pela microscopia de bioluminescência.

Felizmente, as doenças tropicais negligenciadas, ou DTNs, também se beneficiaram, embora não de forma equitativa, dos últimos avanços tecnológicos. Sem dúvida houve um aumento exponencial na geração de conhecimento, a ponto de, nas duas últimas décadas, terem sido publicados mais artigos do que nos 90 anos anteriores. O impacto que isso implicou é inquestionável e foram obtidos inúmeros avanços que estão ajudando a entender uma das doenças tropicais mais desafiadoras para os médicos.

As novas plataformas de "descoberta de fármacos" culminaram na seleção de possíveis candidatos que, com muito esforço econômico e humano, conseguiram ser avaliados em ensaios clínicos com pacientes. Os inibidores da síntese de ergosterol merecem atenção especial, pois foram os primeiros a despertar o interesse de pesquisadores básicos. Embora os resultados não tenham sido tão animadores quanto pareciam no início, abriram uma linha de pesquisa interessante para a avaliação de combinações promissoras.

Destacam-se também novos candidatos, como o fexinidazol, que, além de ser o primeiro fármaco contra a doença do sono em fase avançada de desenvolvimento nos últimos 30 anos, também está sendo avaliado contra a doença de Chagas.

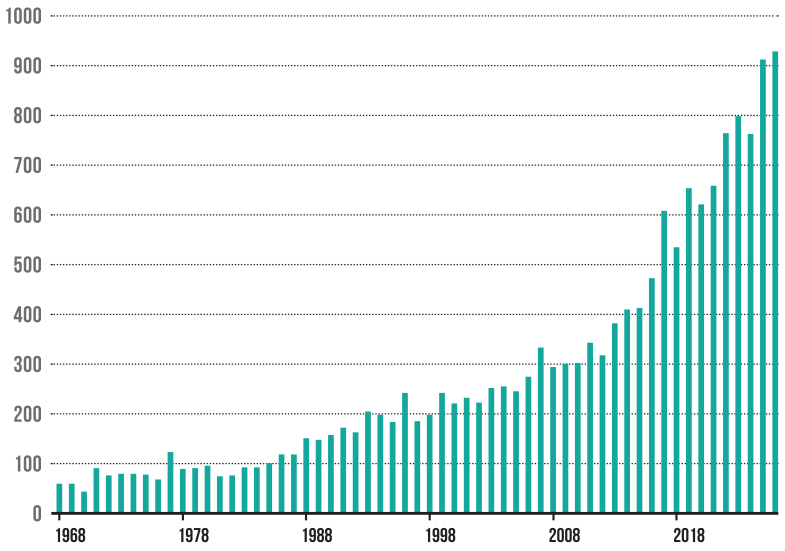
Em paralelo, enquanto se espera por novos compostos atualmente em fase pré-clínica, estão sendo avaliadas novas abordagens terapêuticas interessantes, com modificações de dosagem e posologia dos antigos agentes tripanocidas.

Os modelos animais pré-clínicos demonstraram não ser de todo confiáveis na previsão da resposta terapêutica nos subsequentes ensaios clínicos em humanos. Técnicas inovadoras de diagnóstico por imagem, como a bioluminescência e a microscopia confocal, têm se aliado para suprir essa deficiência ou pelo menos tentar mitigá-la, a ponto de poderem alterar rotundamente o paradigma da avaliação da atividade tripanocida dos novos compostos candidatos.

Paralelamente, a incorporação dessas novas técnicas diagnósticas nos permitiu compreender a fisiopatogenia da doença de Chagas, sendo capaz de demonstrar a existência de formas parasitas quiescentes que nos fazem repensar a abordagem terapêutica dessa infecção.

Com o século XXI, a doença de Chagas realmente entrou na 4ª revolução industrial, em que as tecnologias mais avançadas são postas a serviço dos mais desfavorecidos. Mas dependerá de nós não nos deixarmos ofuscar pelo brilho da novidade, já que ainda precisamos entender os princípios da doença e, sobretudo, ainda não conseguimos que todos os pacientes sequer tenham acesso ao diagnóstico da doença. Uma estrada longa e árdua, que com a tecnologia como aliada certamente se tornará mais fácil e branda.

ARTIGOS PUBLICADOS SOBRE DOENÇA DE CHAGAS



Fonte: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

OFICINA DISCUTE AS PRIORIDADES DE PESQUISA PARA CHAGAS

COLIN FORSYTH, DNDi

Nos dias 14 e 15 de novembro de 2018, a Plataforma de Pesquisa Clínica em Doença de Chagas realizou sua reunião plenária em Santa Cruz, na Bolívia, 95 participantes de 12 países para discutir as prioridades nas pesquisas sobre a doença de Chagas. No primeiro dia, foi realizada uma oficina na qual os participantes se dividiram em três grupos: 1) pesquisa pré-clínica (incluindo descoberta de fármacos e biomarcadores); 2) pesquisa clínica; e 3) pesquisa de implementação. Cada grupo discutiu as principais barreiras, necessidades e oportunidades específicas da sua área. As principais conclusões estão resumidas na tabela abaixo.

GRUPO	PRINCIPAL BARREIRA	AÇÃO DE ALTA PRIORIDADE
DESCOBERTA DE FÁRMACOS	A falta de compreensão sobre a fisiopatologia da doença de Chagas impede o avanço da descoberta e o desenvolvimento de medicamentos com uma melhor tradução ao cenário clínico.	Continuar com projetos de descoberta de fármacos em paralelo com um esforço coletivo em larga escala para responder perguntas básicas, como "Qual é a cura para a doença de Chagas?" e "Qual é o impacto das subpopulações do parasita em campo?"
BIOMARCADORES	Para validar biomarcadores, a cura serológica atualmente é a única alternativa disponível, porém implica um processo demorado e custoso.	Planejar e avaliar a viabilidade e aceitação regulatória do desempenho de um estudo retrospectivo bem desenhado dentro de um consórcio de biomarcadores de Chagas, aprendendo e expandindo a partir de experiências anteriores, como o NHEPACHA.
PESQUISA CLÍNICA	Garantir que os desenhos de estudos levem em conta variações (geográficas e genéticas) da doença e sejam capazes de medir efetivamente os efeitos da farmacoterapia de medicamentos.	Criar um grupo de trabalho para planejar e começar a realizar um estudo de coorte para confirmar os efeitos da farmacoterapia de medicamentos, validar biomarcadores e definir melhor os fatores de risco da progressão clínica.
PESQUISA DE IMPLEMENTAÇÃO	Os modelos de atendimento nem sempre estão adaptados aos contextos/necessidades de cada país/cenário.	Simplificar os algoritmos de diagnóstico para aumentar a disponibilidade de testes e reduzir as barreiras para os pacientes.

Os grupos concordaram que as iniciativas colaborativas e multicêntricas representam a melhor forma de abordar as principais necessidades de pesquisa. Estudos longitudinais de ampla escala podem aprimorar a compreensão sobre biomarcadores e o impacto da farmacoterapia nos resultados clínicos. Todos os grupos enfatizaram a necessidade de uma maior coordenação tanto dentro como entre diferentes áreas de pesquisa. Um plano de pesquisa abrangente, que trace claramente os benefícios para as pessoas afetadas e outras partes interessadas, melhoraria a coordenação entre os grupos e fortaleceria os esforços para garantir recursos financeiros. Fontes sustentáveis de financiamento e um compromisso político robusto dos governos são fatores cruciais para responder às principais necessidades de pesquisa sobre a doença de Chagas.

NOVOS REGIMES PARA O TRATAMENTO DE CHAGAS EM FASE CRÔNICA: BENDITA, UM ESTUDO RANDOMIZADO

FABIANA BARREIRA E **BETHANIA BLUM**, DNDi AMÉRICA LATINA

A doença de Chagas está entre as doenças mais negligenciadas do mundo. O benzonidazol (BZN), medicamento nitro-heterocíclico, é o tratamento mais receitado. O estudo Bendita avaliou novos regimes de BZN como monoterapia e em combinação com fosravuconazol, um triazol antifúngico de amplo espectro.

O estudo Bendita (sigla para *Benznidazole New Doses Improved Treatment and Therapeutic Associations*, ou novas dosagens de benzonidazol, tratamento aprimorado e associações terapêuticas) foi um ensaio de fase II, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo realizado na Bolívia entre 2016 e 2018. O objetivo do estudo foi determinar a eficácia e segurança de diversos regimes de BZN como monoterapia ou em combinação com fosravuconazol na redução e eliminação da parasitemia de *Trypanosoma cruzi* em adultos com doença de Chagas indeterminada crônica. Os centros que participaram do estudo faziam parte da Plataforma de Atenção Integral aos Pacientes com Doença de Chagas em Cochabamba (pesquisador principal: Faustino Torrico), Tarija (pesquisadora principal: Lourdes Ortiz) e Sucre (pesquisador principal: Wilson García). O desfecho de eficácia primária foi a resposta parasitológica por reação em cadeia da polimerase (PCR) qualitativa serial ao fim do tratamento e mantida até os 6 meses. Aos 12 meses, foram realizadas análises de eficácia secundária.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da CEADES, Bolívia, o Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidad Mayor de San Simon, Bolívia, e o Comitê de Ética do Hospital Clínico de Barcelona, Espanha. (ClinicalTrials.gov número NCT03378661)

Participaram do estudo um total de 210 pacientes adultos com doença de Chagas crônica indeterminada, alocados de forma randômica em um destes seis regimes de tratamento ou ao placebo: BZN 300 mg por dia ministrados durante a) 8 semanas, b) 4 semanas, ou c) 2 semanas; d) BZN 150 mg por dia durante 4 semanas; e) BZN 150 mg por dia durante 4 semanas em combinação com fosravuconazol 300 mg por semana; f) BZN 300 mg por semana durante 8 semanas em combinação com fosravuconazol 300 mg por semana; g) placebos correspondentes. Do total de pacientes, 202 concluíram o estudo e as características demográficas e de linha de base foram comparáveis entre os tratamentos.

A análise de eficácia primária apontou resultados positivos, tanto na resposta ao tratamento quanto em termos de segurança e adesão ao tratamento. Mais de 80% dos pacientes responderam ao tratamento em todos os grupos, comparados com 3,3% do placebo. O braço de tratamento de duas semanas é particularmente promissor, pois além de ser significativamente mais curto do que o tratamento padrão, nenhum paciente interrompeu o tratamento em razão de efeito adversos. O estudo contou com uma amostra limitada de participantes em cada braço e teve sua comparação contra o placebo. É importante que estudos confirmatórios comprovem sua eficácia em relação ao regime padrão de BZN. A adoção de um regime mais curto de BZN pode ter impacto nas demandas médicas e na saúde pública, ajudando a eliminar uma das barreiras à expansão do acesso ao tratamento contra Chagas na região.

Os detalhes dos resultados serão publicados em breve.

Espera para consulta na Plataforma Chagas de Cochabamba, um dos centros de pesquisa clínica do estudo BENDITA.

COINFECÇÃO POR *TRYPANOSOMA CRUZI* E HIV

ANDREA SILVESTRE, INI/FIOCRUZ E UFRJ; **EROS ALMEIDA**, UNICAMP

Na fase crônica, quando a doença de Chagas tende a ser comumente diagnosticada, o *Trypanosoma cruzi* encontra-se em sua forma latente por ação do sistema imunológico do hospedeiro. A reativação da doença pode ocorrer em condições de baixa imunidade, com elevação da parasitemia. Em casos avançados de imunossupressão, as sorologias podem se tornar negativas, e o diagnóstico da reativação é realizado por exames parasitológicos diretos ou histopatológicos. O quadro clínico tende a ser mais grave que o da infecção aguda, com meningoencefalite ou miocardite frequentes, tornando imperativo o diagnóstico e tratamento precoce, visando a redução da elevada letalidade.

A doença de Chagas permanece endêmica na América Latina, onde o recente processo de migrações foi responsável pela urbanização desta doença e globalização para áreas não endêmicas. Tornou-se mais frequente a exposição a condições de baixa imunidade, como neoplasias, doenças autoimunes, imunossupressão associada a transplantes, e sobretudo o risco de coinfecção com HIV, situação em que o *T. cruzi* pode apresentar um comportamento oportunista. Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS), casos de coinfecção *T. cruzi*-HIV têm sido diagnosticados e publicados na maioria dos países dos continentes Americano e Europeu, além de Austrália e Japão.

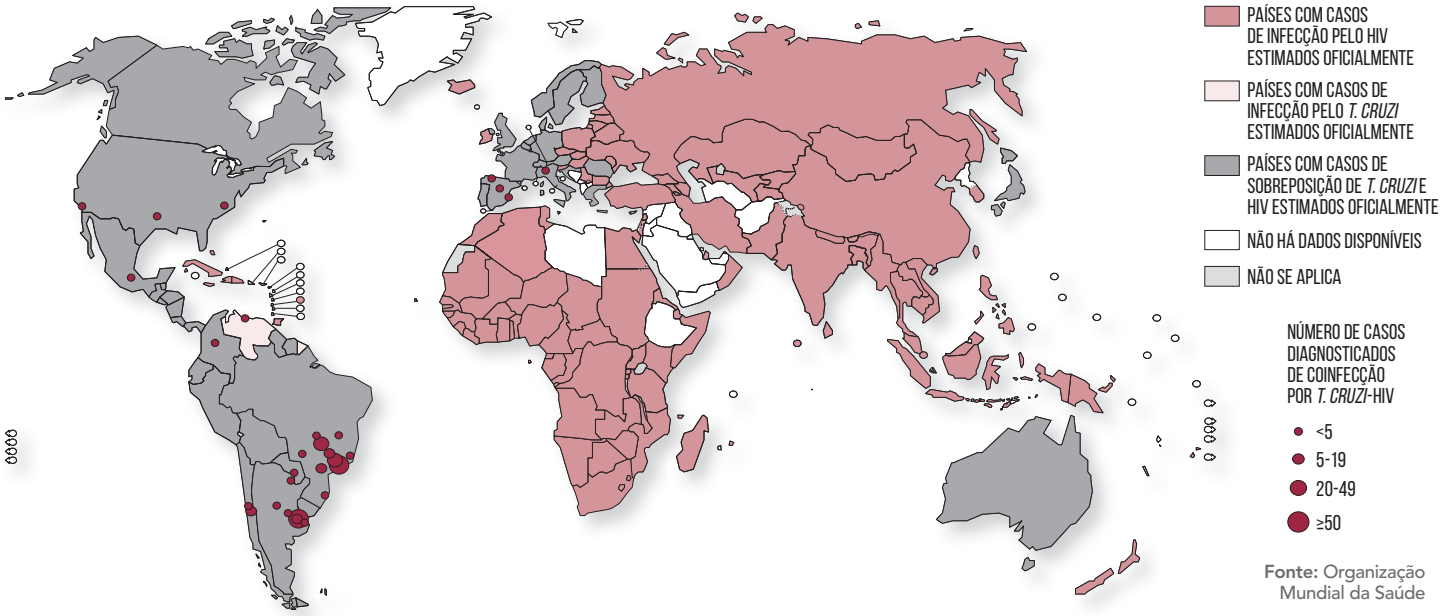
O Brasil foi pioneiro ao reconhecer em 2004 a reativação da doença de Chagas como condição definidora de aids, reafirmada em 2005 pela OMS/OPAS. Na época, o diagnóstico de HIV/aids era tardio, muitas vezes realizado a partir de sintomas, e o tratamento antirretroviral (TARV) era estabelecido apenas com CD4 reduzido (<350 cel/ mm3) ou condições definidoras de aids. As frequentes reativações se manifestavam principalmente como meningoencefalite ou abscessos cerebrais, sendo imperativo o tratamento antiparasitário imediato diante do diagnóstico, mantido por 60 dias. A profilaxia secundária pode ser indicada enquanto persistir a condição de baixa imunidade (CD4<200 cel/mm3).

Níveis de linfócitos CD4<200 cel/mm3 foram identificados em mais de 80% dos casos de reativação, sendo também frequente a observação de carga viral elevada. Parasitemia elevada esteve presente em até 50% dos casos, com associação menos evidente de risco. Discute-se ainda a participação de diferentes subpopulações de *T. cruzi* na gênese de determinadas manifestações clínicas da reativação.

A partir de 2013, optou-se pela ampliação da TARV de forma independente da presença de doença definidora e/ou nível de CD4, tornando-se infrequente o diagnóstico de pacientes com imunidade muito comprometida. Em teoria, esta medida reduziu a probabilidade de reativação da doença de Chagas entre indivíduos HIV reativos, desde que estes tenham sido devidamente diagnosticados. Além disso, as condições de superposição do risco epidemiológico para ambas as infecções podem estar diminuindo no Brasil, visto que a faixa etária mais atingida com novos casos de HIV/aids é a de 20-39 anos, na qual encontram-se hoje menos casos de doença de Chagas.

A taxa de reativação na coinfecção Chagas-HIV foi descrita entre 20-25% em estudos do período pré e pós-TARV com longo tempo de seguimento. Entretanto, mesmo em populações diagnosticadas no período em que a TARV tornou-se mais disponível e eficaz, e ainda que diante de um seguimento mais curto, a taxa de reativação permanece preocupante, entre 9,8-11%. Assim, diante deste risco potencial e de contínuas mudanças no perfil epidemiológico de uma e outra doença, a vigilância de ambas as condições nunca deve esmorecer.

COINFECÇÃO POR *TRYPANOSOMA CRUZI* E HIV: DISTRIBUIÇÃO GLOBAL DE CASOS DIAGNOSTICADOS E PUBLICADOS - 2006 - 2010



Fonte: Organização Mundial da Saúde

Coleta de sangue para avaliação de paciente na Bolívia: um dos maiores obstáculos ao desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento da doença de Chagas tem sido a falta de marcadores claros e oportunos que se correlacionem com os resultados do tratamento clínico.

BIOMARCADORES PARA AVALIAÇÃO DE RESPOSTAS AO TRATAMENTO: O CASO DA REDE NHEPACHA

JULIO ALONSO-PADILLA E **MARIA JESUS PINAZO**, ISG GLOBAL, ESPANHA;
M. CARMEN THOMAS, INSTITUTO DE PARASITOLOGIA E BIOMEDICINA LÓPEZ NEYRA, ESPANHA

A ausência de biomarcadores práticos e confiáveis para avaliar precocemente a resposta ao tratamento continua sendo um problema significativo do manejo clínico da doença de Chagas crônica. O uso de diagnósticos serológicos ou moleculares atualmente disponíveis não é satisfatório pelas seguintes razões: 1) a reversão serológica a um estado imunológico não reativo pode levar décadas; e 2) uma detecção molecular negativa não é um indicador definitivo da eliminação de parasitas, pois estes podem estar ocultos profundamente em tecidos e a presença do DNA pode não ser detectada pela reação da polimerase com sangue em circulação. Além disso, as interações complexas que existem entre hospedeiro e patógeno durante a fase crônica da infecção tornam ainda mais complicado o acompanhamento de pacientes que provavelmente requerem o uso de vários biomarcadores de uma vez.

A rede NHEPACHA tem abordado a avaliação e validação de várias combinações de biomarcadores nos últimos anos. A sigla, em espanhol, significa "Novas ferramentas para diagnóstico e avaliação dos pacientes de doença de Chagas". A rede ibero-americana abrange um total de 13 grupos de clínicos e pesquisadores de 9 países, que concordaram em compartilhar uma bateria de antígenos parasitários (para serem avaliados como biomarcadores), amostras serológicas de pacientes e registros clínicos em um estudo cego com amostras codificadas. Em sua progressão, a rede evoluiu para incluir mais duas equipes que demonstraram grande interesse em obter a avaliação de seus conjuntos de antígenos. No contexto de tratamento da rede, está sendo realizado um estudo retrospectivo com a inclusão de 504 amostras de 221 pacientes e 42 sujeitos de controle saudáveis provenientes de 6 países, amostras estas que variam de pré-tratamento (linha de base) até o acompanhamento com mais de 2 anos pós-tratamento. As amostras foram gentilmente compartilhadas entre as instituições dentro do marco da natureza colaborativa da rede, e todas foram testadas para os diversos biomarcadores incluídos no estudo (KMP11-HSP70-PFR2-3973; F29; o antígeno sintético α-galactosyl KM24; e o conjunto de biomarcadores da empresa InfYnity). Os ensaios contaram com testes do tipo ELISA, utilizando leituras colorimétricas ou quimiluminescentes. No total, 21 antígenos de quatro laboratórios diferentes foram avaliados ao longo do estudo.

Neste momento, estamos prestes a alcançar um importante marco no estudo, uma vez que a análise dos resultados dos biomarcadores está sendo processada pela equipe de estatística do Instituto de Saúde Global de Barcelona (ISGlobal), instituição que coordena a rede.

COMENTÁRIOS SOBRE A DOENÇA DE CHAGAS NO DEPARTAMENTO DE JUTIAPA, GUATEMALA

TESTEMUNHO DA **DRA. ELSA BERGANZA**, DO DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGIA DA ÁREA DE SAÚDE DE JUTIAPA

Desde 2018 a Guatemala demonstra sua liderança rumo à eliminação da doença de Chagas, contribuindo no **Projeto Alianças para a Eliminação da Doença de Chagas como Problema de Saúde Pública na América Central e México**. Participam do projeto as organizações Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas (DNDi), Fundação Mundo Sano e o Centro Internacional de Pesquisas para o Desenvolvimento (IDRC, Canadá), sob a liderança do Ministério de Saúde Pública e Assistência Social e com a coordenação da Universidade de São Carlos, Guatemala, o apoio da Associação de Pesquisa e Estudos Sociais e os escritórios da Organização Pan-Americana da Saúde e Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS) na Guatemala.

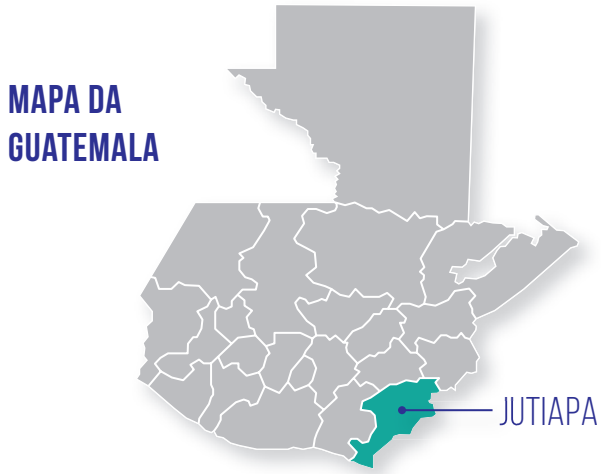
Desde o início, os modelos de acesso bem-sucedidos devem garantir a viabilidade das ações dentro do tempo previsto. Um dos pilares cruciais a se desenvolver é o fortalecimento das capacidades locais e dos serviços de saúde – assim, em 2018, dois médicos especializados da Guatemala fizeram um estágio na Fundação CEADES, na Bolívia, para desenvolver sua experiência na prática clínica e de pesquisa. A **Dra. Elsa Berganza, do Departamento de Epidemiologia da Área de Saúde de Jutiapa**, foi um dos profissionais de saúde que participaram do projeto, e seu testemunho é apresentado abaixo.

A Guatemala é um país em desenvolvimento. Muitos dos problemas de saúde são decorrentes da pobreza, do difícil acesso a serviços de saúde e da falta de fontes de trabalho. O departamento de Jutiapa está impregnado pelas mesmas circunstâncias. Alguns dos problemas de saúde não podem ser abordados de forma abrangente devido a debilidades e barreiras no sistema de saúde. A doença de Chagas afeta principalmente a população em situação de pobreza nas áreas rurais de nosso país.

A doença de Chagas é uma doença negligenciada. Como é um problema que afeta a saúde da população de maneira silenciosa, as políticas de saúde para essa doença não são suficientemente priorizadas. A vigilância epidemiológica, o diagnóstico, o tratamento e o registro da doença de Chagas nos sistemas de saúde devem ser melhorados, e as ações executadas precisam buscar um enfoque integral.

Estagiar na Plataforma Chagas em Cochabamba, Bolívia, me permitiu perceber que a doença deve ser abordada de maneira integral, com estreita comunicação e acompanhamento dos pacientes. O pessoal de saúde deve estar capacitado para se envolver com o problema do paciente, que não deve ser tratado como em uma consulta qualquer. Precisa haver empatia entre o paciente e o profissional de saúde, e o mais importante é que para obter bons resultados não é necessário um grande investimento, mas sim um bom uso e boa administração de recursos e suprimentos.

Um dos produtos que obtivemos do estágio na Bolívia foi a implementação de uma clínica para o atendimento de pacientes com Chagas em um dos municípios mais críticos em relação à doença em Jutiapa. Além disso, esperamos que os profissionais de saúde disponham dos conhecimentos e habilidades pertinentes para atender as pessoas que sofrem desta doença. Assim podemos identificar, captar, diagnosticar e tratar oportunamente, garantindo que o acompanhamento dos pacientes seja personalizado, com estudos complementares, e que se faça a vigilância ampliada do vetor a partir dos relatos dos pacientes sobre a sua presença. Tudo isso com o objetivo de proporcionar uma melhor atenção e garantir qualidade de vida a esses pacientes que sofrem com uma das doenças negligenciadas.



Pretendemos realizar mudanças em algumas estratégias para o atendimento de pacientes no município de Comapa, departamento de Jutiapa, implementando uma clínica de atendimento como plano piloto, que se torne um modelo de atenção para a doença de Chagas nas áreas de saúde do país em que esta é considerada endêmica.

UM MODELO COOPERATIVO PARA MELHORAR O ACESSO

CAROLINA BATISTA, CONSULTORA DE SAÚDE GLOBAL

Mais de seis milhões de pessoas estão infectadas pelo *T. cruzi*, o protozoário que provoca a doença de Chagas. Existem opções de tratamento, porém mais de 90% dos casos estimados não têm acesso ao diagnóstico e tratamento, apesar do progresso significativo alcançado no controle de vetores e na segurança em transfusões de sangue nas últimas décadas.

Enquanto a DND*i* dá continuidade aos esforços para desenvolver novas opções de tratamento, ela também lançou uma iniciativa de acesso para responder a essas necessidades. Esta estratégia se desenvolveu em alinhamento com especialistas mundiais e foram iniciados projetos na Colômbia, Estados Unidos e Guatemala, como parte de uma abordagem multi-institucional. O objetivo desta iniciativa é não somente melhorar o acesso às ferramentas existentes, mas também preparar o caminho para a implementação de novas ferramentas que estão sendo desenvolvidas.

O modelo de parceria que a DND*i* adotou com sucesso para P&D serve como uma fundação para a iniciativa de acesso e garante a sustentabilidade, agindo como catalisador para que as partes interessadas dentro dos países liderem o processo.

Esta abordagem presta apoio aos esforços de acesso global para o tratamento da doença de Chagas. As estratégias são elaboradas em colaboração com a OMS, a OPAS, a Coalizão Chagas e outras organizações, mas os objetivos são promovidos pelos países.

METODOLOGIA DE ACESSO "4-D" DA DND*i*:

DIAGNÓSTICO (*DIAGNOSE*): O primeiro passo é mapear as partes interessadas, dados epidemiológicos e de políticas, barreiras, engajamento político e oportunidades. Finalmente, participantes locais são envolvidos para gerar impulso para os projetos que serão desenvolvidos.

DESENHO (*DESIGN*): Uma vez identificadas as necessidades e prioridades, é elaborado um plano com os parceiros no país. O plano deve ser pragmático, baseado em evidências, e deve delinear claramente papéis e responsabilidades, incorporando metas globais adaptadas aos contextos locais. São definidos os indicadores para medir o impacto, além de cronogramas. São planejadas ainda atividades de informação, educação e comunicação (IEC).

DESENVOLVIMENTO (*DELIVER*): O projeto é implementado e o plano de IEC é lançado; é implementado o desenvolvimento de capacidade e são coletados dados. Se necessário, são realizados ajustes às políticas e diretrizes. É preciso garantir a disponibilidade de medicamentos e diagnóstico, para que os esforços de expansão não sejam comprometidos pela falta de ferramentas.

DEMONSTRAÇÃO DE IMPACTO (*DEMONSTRATE IMPACT*): Monitoramento e avaliação são elementos chave ao longo de todo o projeto. As evidências geradas orientam mudanças nas políticas e promovem a replicação em contextos similares.

Os esforços de acesso caminham lado a lado com os esforços de P&D da DND*i* para Chagas. A iniciativa de acesso da DND*i* oferece um modelo que favorece o aumento urgentemente necessário do acesso ao diagnóstico e tratamento, além de buscar garantir que os resultados de inovações efetivamente alcancem os indivíduos negligenciados que mais precisam deles.

Publicado pela *Iniciativa* Medicamentos para Doenças Negligenciadas (DND*i*)

DND*i* América Latina
Rua São José 70,
sala 601
Rio de Janeiro - RJ,
Brasil
20010-020
Tel: +55 21 2529-0426
www.dndial.org

DND*i* Genebra
15 Chemin Louis-Dunant
1202 Geneva
Switzerland
Tel: +41 22 906 9230
www.dndi.org

CONSELHO EDITORIAL:
Colin Forsyth,
Marina Certo
e Sergio Sosa-Estani

ORGANIZAÇÃO
E PRODUÇÃO:
Karoline Belo,
Marina Certo
e Karla Menezes

FOTOS:
Ana Ferreira
e Marina Certo (P5)

TRADUÇÃO:
Ipê Traduções

REVISÃO:
Andrea Marchiol,
Colin Forsyth,
Carolina Alfaro,
Daira Ordoñez,
Karla Menezes,
Karoline Belo
e Marina Certo

PROJETO GRÁFICO:
Bruno Silva

DND*i*
Drugs for Neglected Diseases *initiative*
Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas
Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas