

Nº 10
Rio de Janeiro | Agosto/2020

Informativo

Plataforma de Pesquisa
Clínica em Doença de Chagas



NOVOS CAMINHOS PARA A ELIMINAÇÃO DA DOENÇA DE CHAGAS EM MEIO À COVID-19

A Plataforma de Pesquisa Clínica em Doença de Chagas trabalha, desde 2009, para superar os desafios de pesquisa e desenvolvimento relacionados a uma enfermidade silenciosa que mata até 14 mil pessoas por ano em todo o mundo, principalmente na América Latina.

Os membros da Plataforma Chagas são cientistas, acadêmicos, formuladores de políticas públicas, representantes de organizações não governamentais nacionais e internacionais, líderes de associações de pacientes e profissionais de saúde, totalizando mais de 150 instituições. Trata-se de uma rede diversa, que agrega mais de 460 profissionais de 23 países endêmicos e não endêmicos.

A pandemia de COVID-19, já disseminada nas Américas, vem reforçando a importância da pesquisa colaborativa, do intercâmbio de informação científica em nível global e do fortalecimento

de estruturas locais para desenvolver tratamentos acessíveis às populações mais impactadas tanto pelo novo coronavírus quanto por doenças historicamente negligenciadas. A Plataforma de Pesquisa Clínica em Doença de Chagas opera a partir destes conceitos de flexibilidade e cooperação, promovendo reuniões, capacitações, integração de princípios éticos e padronização. A rede conta ainda com um fórum virtual voltado a discussões técnicas e troca de experiências, visando otimizar recursos e evitar a duplicação de esforços.

Em um dos anos mais difíceis da história para a saúde global, o crescente aumento do número de pesquisas relacionadas à doença de Chagas renova a esperança em um trabalho conjunto que amplie possibilidades terapêuticas e transponha barreiras centenárias que separam as pessoas afetadas pela enfermidade de um medicamento seguro, eficaz e acessível. ◦



Sumário

A Plataforma Chagas e a pandemia

Sergio Sosa-Estani, DNDi América Latina

Escrevemos este texto durante uma das maiores pandemias enfrentadas pela humanidade. Já são mais de 15 milhões de pessoas infectadas pelo novo coronavírus em todo o mundo e cerca de 650 mil mortes¹. As Américas inspiram preocupação especial: assoladas por inúmeras doenças endêmicas, agora transformaram-se no epicentro da COVID-19. Até o fechamento deste informativo, a região ultrapassava 8 milhões de casos da enfermidade, sendo aproximadamente 350 mil fatais².

Ainda não há evidências científicas suficientes sobre o vírus SARS-CoV-2, sua capacidade de propagação e, principalmente, a associação com infecções pré-existentes. Do pouco que se sabe, pessoas com problemas cardíacos - comuns entre aqueles que vivem com a doença de Chagas - correm maior risco de desenvolver sintomas mais severos da COVID-19. Mulheres grávidas e puérperas também merecem atenção devido ao enfraquecimento do sistema imunológico, que pode se agravar se estas já forem afetadas por outras enfermidades infecciosas.

No informativo deste ano, a Plataforma Chagas reafirma a importância de prevenir a transmissão congênita da doença, apresentando estudos clínicos que analisam a eficácia e a segurança de doses mais curtas de benznidazol para mulheres em idade fértil. Alternativas terapêuticas como estas podem contribuir para a redução da transmissão da enfermidade da mãe para o bebê durante a gestação ou no momento do parto.

Já a editoria de acesso traz artigo da pesquisadora americana Eileen Stillwaggon*, que demonstra que o tratamento preventivo de mulheres com a doença de Chagas pode não apenas evitar as complicações da fase crônica da enfermidade, mas também representar uma economia de mais de US\$ 400 milhões ao sistema de saúde norte-americano. Outras contribuições à seção abrangem estratégias diagnósticas, estudos de fatores parasitários e colaborações para padronização de dados clínicos sobre Chagas.

Uma última nota: a Unitaid divulgou chamada pública para a eliminação da transmissão congênita da doença de Chagas em países endêmicos da América Latina. É a primeira vez que a organização - conhecida pelo trabalho em prol do acesso a medicamentos para HIV/Aids, tuberculose e malária - lança um edital voltado exclusivamente à enfermidade. Trata-se de um passo significativo, que poderá mobilizar outras instituições de saúde global no apoio ao desenvolvimento de novas ferramentas diagnósticas e tratamentos eficazes, seguros e acessíveis para o combate à doença de Chagas. ◦

¹<https://coronavirus.jhu.edu/map.html> ²<https://ais.paho.org/phip/viz/COVID19Table.asp>

*A Plataforma de Pesquisa Clínica em Doença de Chagas lamenta o falecimento de Eileen Stillwaggon, após longa batalha contra o câncer. Entre dois livros e 31 artigos publicados, seu trabalho sobre o benefício econômico da testagem materno-infantil da doença de Chagas nos Estados Unidos (EUA) teve papel essencial no apoio à expansão do acesso aos cuidados para as pessoas afetadas. Eileen lecionou na Gettysburg College e na Escola Nacional de Medicina Tropical da Faculdade de Medicina Baylor, ambas nos EUA. Ela deixa o marido, Larry, três filhos, dois enteados e sete netos.

A doença de Chagas e o mercado

Andrea Marchiol, Gerente de Projetos de Acesso, DNDi América Latina

Não é difícil chegar à conclusão de que a doença de Chagas e o mercado não se dão bem. As doenças negligenciadas não chamam a atenção, afetam populações vulneráveis e são difíceis de mitigar; sendo assim, o mercado as observa à distância. Diante desta perspectiva real e desconfortável, é necessário criar estratégias que convençam e sensibilizem os sistemas de saúde para o fato de que diagnosticar e tratar pode ser uma decisão não apenas tecnicamente pertinente e humanitariamente relevante como também economicamente conveniente.

Foi assim, a partir da necessidade de fortalecer o paradigma referente ao atendimento de pacientes de Chagas como processo indispensável para a sua eliminação como problema de saúde pública, que a DNDi, o Ministério da Saúde da Colômbia, seu Instituto Nacional de Saúde e secretarias departamentais iniciaram em 2015 uma aposta na melhoria e ampliação do diagnóstico e tratamento de pessoas afetadas através da elaboração e validação da Rota Integral de Atendimento (RIA) para esta doença em seis municípios endêmicos no país. Atualmente, tendo em vista os resultados satisfatórios em termos de melhoria do acesso a diagnóstico e tratamento nestes municípios piloto, os departamentos estão trabalhando na ampliação da rota de atendimento para outros municípios. Esta situação demonstra não apenas que diagnosticar e tratar Chagas é possível

no primeiro nível de atendimento como também a viabilidade de incrementar esta cobertura e contribuir para a extensão do atendimento a partir do próprio sistema de saúde.

Do ponto de vista econômico, também comprovamos que diagnosticar e tratar oportunamente representam um bom custo-benefício para o sistema de saúde, comparado com tratar as complicações cardiovasculares produzidas por Chagas dez anos depois. Um estudo de análise econômica e benefício referente à implementação da RIA nos seis municípios prioritizados do país, realizado pela DNDi, demonstrou que o custo de diagnosticar e tratar com uma eficácia antiparasitária de tratamento de 80% em uma área com soroprevalência de 10% (cenário dos municípios com a intervenção), poderia economizar para o sistema de saúde US\$ 4,2 milhões em dez anos. A Colômbia tem um total de 126 municípios endêmicos que se encontram no plano de interrupção da transmissão intradomiciliar de Chagas.

A presença do Estado se faz necessária através dos sistemas de saúde, para resolver as consequências para as populações afetadas pelas doenças negligenciadas. Por isso, é nosso dever sensibilizar os sistemas de saúde e pressioná-los para obter uma resposta oportuna. Caso contrário, o mercado continuará somente observando à distância. ◦

Economia para o sistema de saúde com a implementação do diagnóstico e tratamento precoce para Chagas em seis municípios endêmicos da Colômbia



ERRATA: Esta é uma versão revisada de um artigo publicado em 27 de agosto de 2020. Após uma reanálise dos resultados considerando novas informações, houve mudanças nas conclusões. Os resultados atualizados são apresentados aqui.

Chagas e transmissão vertical: a estratégia ETMI+

Marcelo Abril, Mundo Sano

No intuito de promover a estratégia ETMI-Plus da Organização Pan-americana da Saúde, a Mundo Sano lançou, em 2018, dois projetos: um deles em Almirante Brown, município próximo à cidade de Buenos Aires, e outro na zona da tríplice fronteira compartilhada entre a Argentina, o Paraguai e a Bolívia, no coração do Chaco Americano.

Em Almirante Brown, trabalhamos com as autoridades sanitárias municipais no fortalecimento das capacidades das equipes de saúde do primeiro, segundo e terceiro nível de atendimento, com o objetivo de garantir o acesso ao diagnóstico e tratamento de HIV, sífilis, hepatite B e Chagas para todas as mulheres grávidas acompanhadas pelos centros de saúde municipais. Além disso, trabalhamos na promoção da estratégia nos hospitais dependentes da província de Buenos Aires na área coberta para que, além do controle na gravidez, o diagnóstico e tratamento dessas doenças seja realizado em todos os recém-nascidos e com o acompanhamento das mães depois do parto.

Depois de um ano e meio, o projeto alcançou mais de 3.500 grávidas e permitiu conhecer melhor a situação dessas doenças.

No mesmo ano de 2018, no mês de junho, teve início na zona de fronteira entre a Argentina, a Bolívia e o Paraguai um projeto com os mesmos objetivos. A Mundo Sano encarou esse desafio ao lado da Fundação ADeSaR e a realizou a coordenação com o sistema de saúde da província argentina de Salta, a Bolívia e o Paraguai.

Trata-se de uma zona rural isolada, de acesso muito difícil e serviços de saúde limitados, onde a diversidade étnica e cultural faz parte da paisagem.



Para implementar o ETMI-Plus, foi preciso aplicar um modelo de intervenção com ações intensivas periódicas e centradas nas grávidas e seus recém-nascidos, ao mesmo tempo fortalecendo as capacidades sanitárias locais para dar sustentabilidade ao projeto.

Foram conduzidas 11 ações operacionais em campo, alcançando mais de mil grávidas e em torno de 600 recém-nascidos.

Enquanto em Almirante Brown a implementação do projeto permitiu detectar uma alta taxa de transmissão de sífilis congênita e posteriormente reduzi-la em 56%, o destaque na área do Chaco foi a alta prevalência de Chagas entre as grávidas. Graças ao acompanhamento de cada uma das mulheres, foi possível, nos primeiros 18 meses de trabalho, diagnosticar cinco casos de Chagas congênita, para os quais o tratamento é garantido, assim como outras oito crianças, filhas anteriores das mulheres atendidas.

Promover o melhor atendimento para mulheres grávidas e seus filhos, não importa onde se encontrem – essa foi e é a motivação da Mundo Sano na sua jornada para que não haja “nenhum bebê com Chagas”. ◦



Mundo Sano

Nenhum bebê com Chagas
www.youtube.com/watch?v=RnuHnaMktM8

Para saber mais sobre o Projeto Tríplice Fronteira
www.youtube.com/watch?v=yK9mclXlZJ8

Desenvolvimento de uma formulação pediátrica de nifurtimox: estudo Chico-Secure

Jaime Altcheh, MD, PhD Parasitologia-Chagas, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina. Centro colaborador em Chagas pediátrico OPS/OMS



A eficácia e segurança do tratamento da doença de Chagas com benznidazol e nifurtimox em crianças está embasada em evidências significativas. Entretanto, são poucos os estudos clínicos controlados realizados na população pediátrica. Nos últimos anos, um estudo desenvolvido no Hospital de Niños (Hospital de Crianças) Ricardo Gutiérrez assentou as bases para o desenvolvimento de uma formulação pediátrica de benznidazol.

O nifurtimox só estava disponível em uma apresentação de comprimidos de 120 mg. Esta formulação exigia o fracionamento dos comprimidos, complicando a administração e dosagem adequada do medicamento, principalmente em crianças pequenas. A farmacêutica Bayer começou a desenvolver uma formulação pediátrica de comprimidos ranhurados dispersíveis de 30 mg e planejou os estudos necessários para validar os conhecimentos prévios sobre este fármaco, com a finalidade de realizar seu registro nos Estados Unidos. Assim teve início o primeiro estudo clínico de fase III, que exigiu o desenvolvimento de uma capacidade de recrutamento de pacientes dentro do contexto de um estudo clínico multicêntrico respeitando os mais altos padrões de qualidade de atendimento, práticas clínicas e pesquisa (NCT02625974).

Com este propósito, a partir do Hospital Ricardo Gutiérrez de Buenos Aires e centro colaborador em Chagas pediátrico

OPAS/OMS, foi estruturada, com apoio da Bayer, a rede multicêntrica para estudo da doença de Chagas pediátrica, PED-Chagas, composta por um grupo de especialistas em pediatria, farmacologia e pesquisa clínica com interesse na doença de Chagas. A rede contou com 15 centros na Argentina, três centros na Bolívia e quatro na Colômbia. Na fase III, foram inscritas 330 crianças de zero a 18 anos em um estudo com um ano de acompanhamento. Como dado inovador, foi comparada a eficácia do tratamento com duração de 30 e de 60 dias. Como ponto final, foi avaliada a resposta terapêutica medindo a redução de títulos por sorologia convencional e a parasitemia por métodos diretos e por PCR de *T. cruzi*. Foi observada uma excelente resposta terapêutica, com taxa de sororredução/oroconversão maior que o controle histórico com placebo publicado e uma negatificação dos métodos parasitológicos superior a 96% um ano após o fim do tratamento. O nifurtimox foi bem tolerado, com uma taxa de eventos adversos relacionados de 27,6%, que não superou a taxa previamente relatada.

Atualmente, o estudo continua com um acompanhamento de 4 anos pós-tratamento, o que permitirá reforçar os dados de eficácia e segurança do estudo. O desenvolvimento de uma nova formulação pediátrica melhorará a disponibilidade e o acesso ao tratamento em crianças, em particular pacientes com menos de 2 anos de idade. ◦



Tratamento curto com benznidazol antes da gravidez: o estudo BETTY

Maria Luisa Cafferata, (IECS)* e Pierre Buekens, (Universidade de Tulane)**

Estudos retrospectivos indicam que mulheres tratadas ainda jovens não transmitem o *Trypanosoma cruzi* quando engravidam posteriormente. O tratamento atual com benznidazol reduz a carga parasitária antes da gravidez, mas os efeitos colaterais limitam seu uso. Um tratamento mais curto e com uma dosagem baixa de benznidazol pode reduzir os efeitos colaterais e aumentar a adesão das pacientes; porém, sua eficácia na redução da carga parasitária do *T. cruzi* ainda não foi verificada.

O estudo BETTY está testando um novo tratamento curto com dose mais baixa de benznidazol para prevenir a transmissão congênita do *Trypanosoma cruzi*. O estudo recruta mulheres em idade reprodutiva no período pós-parto para reduzir a carga parasitária antes da próxima gravidez. Ele é financiado pelos US National Institutes of Health (NIH R01HD095857) e está registrado no site ClinicalTrials.gov (Identificador: NCT03672487). A DNDi contribui com assistência técnica e científica.

O BETTY é um estudo controlado, randomizado, duplo cego e de não inferioridade que compara um tratamento mais curto com benznidazol, de 30 dias com 150mg/dia (30d/150mg), com um tratamento padrão de 60 dias com 300mg/dia (60d/300mg). Estamos recrutando mulheres na Argentina que sejam soropositivas, ainda não tenham sido tratadas, tenham dado à luz filhos vivos e estejam no período pós-parto. Para evitar que possíveis efeitos colaterais interfiram na amamentação, elas são randomizadas aos seis meses pós-parto e acompanhadas até 10 meses após o tratamento. O primeiro objetivo do estudo é medir o efeito do tratamento pré-conceptivo com benznidazol 30d/150mg comparado com 60d/300mg na carga parasitária, usando a frequência da RCP positiva (resultado primário) e quantificando o RCP em tempo real, imediatamente e 10 meses após o tratamento. O segundo objetivo é

comparar a frequência com que eventos adversos levam à interrupção do tratamento. Planejamos recrutar 600 mulheres soropositivas para *T. cruzi* no período de 24 meses em quatro instituições públicas de saúde de três províncias endêmicas do norte da Argentina (Chaco, Santiago del Estero e Tucumán).

Identificamos mães soropositivas com ao menos um teste positivo ou indeterminado. Se a mãe se qualificar e consentir, coletamos seu sangue e confirmamos a soropositividade ao *T. cruzi* fazendo testes IHA e ELISA adicionais. As mães são confirmadas como soropositivas se ambos os testes derem positivo.

As mães soropositivas recebem uma visita domiciliar 4-8 semanas pós-parto e são convidadas a participar do estudo, sujeito à concessão do consentimento esclarecido. Antes do tratamento, fazemos um ECG, um ecocardiograma e um raio-x de tórax. Também realizamos um hemograma completo e testamos a função renal e hepática antes e pelo menos uma vez durante o tratamento. Fornecemos métodos contraceptivos durante o período do tratamento. Monitoramos as participantes semanalmente para verificar a existência de efeitos colaterais e a adesão ao tratamento. Durante os 30 primeiros dias de tratamento, coletamos sangue em papel-filtro para medir os níveis de benznidazol no sangue. Também coletamos sangue para o RCP de *T. cruzi* imediatamente antes do tratamento, ao final (30 e 60 dias) e 10 meses após o término.

Esperamos que os resultados do BETTY facilitem o tratamento de mulheres em idade reprodutiva infectadas com o *T. cruzi*. Se o curso com 30d/150mg de benznidazol for não inferior ao de 60d/300mg e causar menos efeitos colaterais, seria mais fácil implementar o tratamento da infecção por *T. cruzi* antes da gravidez. ◦

* Instituto para Efetividade Clínica e Sanitária, Buenos Aires, Argentina.

** Faculdade de Saúde Pública e Medicina Tropical, Universidade de Tulane, Nova Orleans, EUA.

Expresso Chagas XXI: busca ativa de casos crônicos mobiliza a população para falar de Chagas nas áreas endêmicas brasileiras

Tania C. Araujo-Jorge, Erik J. Costa, Nancy D. Costa, Roberto R Ferreira, Jonathan G. Oliveira, Thallyta M. Vieira e Luciana R. Garzoni

A decisão de tornar obrigatória a notificação da doença de Chagas crônica em todo o Brasil é uma grande vitória do movimento liderado pelas associações de portadores da doença. A consequência? O desafio de localizar e visibilizar os portadores crônicos, para garantia do cuidado integral e do direito à saúde.

O Expresso Chagas XXI, uma tecnologia social para busca ativa de portadores da doença de Chagas e promoção da saúde em nível local, foi testado pela primeira vez no Brasil em julho de 2019. Foi desenvolvido por pesquisadores e estudantes da Fiocruz e por portadores que atuam na Associação Rio Chagas.

O Expresso Chagas XXI leva atividades interativas e lúdicas sobre a doença de Chagas organizadas em uma exposição no formato de um trem imaginário, fazendo alusão ao vagão de trem onde Carlos Chagas descobriu o *T. cruzi* em 1909. A tecnologia objetiva: (1) promover saúde com alegria; (2) estimular a criação de novas associações de portadores, amplificando sua voz e visibilidade; (3) divulgar o novo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas brasileiras para a doença de Chagas (PCDT-Chagas), estimulando o acesso ao diagnóstico; (4) refazer com moradores da área endêmica a descoberta de Chagas; (5) retomar a campanha pelo tratamento e divulgar inovações terapêuticas; (6) fazer busca ativa de casos crônicos, encaminhá-los para a atenção primária e apoiar a organização de linhas de cuidado locais; (7) dar esperança aos portadores crônicos da doença de Chagas, a partir da voz dos

próprios afetados pela doença e da divulgação de inovações para o enfrentamento da doença.

O Expresso Chagas XXI é configurado no formato de uma estação de trem como entrada e saída, seguida por um conjunto de seis “vagões” que formam um trem imaginário com diversas atividades lúdicas. Identificados na estação, os participantes são sensibilizados para a exposição e seguem os vagões temáticos: (1) ASSOCIAÇÕES: para conhecer a FINDECHAGAS e suas associações, sua luta e organização; (2) INOVAÇÕES & LABORATÓRIO: para conhecer os instrumentos para diagnóstico e tratamento da doença de Chagas; (3) DESCOBERTAS & BRINCADEIRAS: para entrar num vaso sanguíneo gigante e conhecer os elementos que atuam na infecção; (4) CASA & AMBIENTE: para conhecer os riscos em diferentes ambientes, a diversidade de insetos transmissores e de animais reservatórios, e os cuidados necessários na casa e em seu entorno, descobrindo pela arte os determinantes socioambientais da doença; (5) BEM ESTAR: com automassagem, música, dança, aromaterapia e outras práticas integrativas em saúde para exercício do autocuidado; (6) SUA VOZ: para interagir com a equipe, falar sobre sua experiência no Expresso e se envolver. Mais detalhes: @expressoChagas.

A dívida social com os portadores da doença de Chagas precisa ser resgatada através de uma forte parceria dos entes públicos com a sociedade civil organizada. O material educacional desenvolvido para o Expresso Chagas XXI está disponível gratuitamente para ser replicado e/ou adaptado. ◦





Avaliação da filogeografia do *Trypanosoma cruzi* para melhorar o diagnóstico serológico de infecções maternas e congênicas

Claudia Herrera e Eric Dumonteil, Departamento de Medicina Tropical, Faculdade de Saúde Pública e Medicina Tropical Universidade de Tulane, Nova Orleans, EUA

O desenvolvimento de novos testes de sorologia para o diagnóstico da infecção por *T. cruzi*, principalmente em mulheres grávidas, é atualmente uma necessidade importantíssima e uma prioridade de pesquisa para a superação das limitações dos testes atuais. A transmissão congênita na América Latina ocorre em cerca de 5% de quase 1 milhão de mulheres infectadas, e nos Estados Unidos estima-se que entre 63 e 315 bebês sejam infectados congenitamente pelo *T. cruzi* todos os anos, sendo que a maioria não é detectada ou tratada. Os bebês podem ser tratados ou curados se a doença for diagnosticada ainda cedo.

O diagnóstico da infecção crônica por *T. cruzi*, inclusive em casos de infecção materna e congênita, depende principalmente de testes de sorologia que detectem os anticorpos contra o parasita, mas não há um padrão considerado o ideal. Por isso, a Organização Mundial da Saúde recomenda o uso de pelo menos dois testes para um diagnóstico confiável e a realização de testes adicionais em caso de discrepância entre os dois primeiros. Há relatos de pacientes cujo resultado foi soronegativo com testes convencionais, mas soropositivo ou positivo para o parasita com testes alternativos. Essa situação torna o diagnóstico da infecção por *T. cruzi* difícil e caro, e pode atrasar o tratamento dos casos de transmissão congênita. Mesmo com progressos significativos nos últimos anos, a sensibilidade e a especificidade dos testes atuais continua um pouco superestimada. Pode-se atribuir uma parcela das discrepâncias à grande diversidade genética e antigênica do *T. cruzi*, atualmente dividido em sete unidades de tipagem diferentes (*discrete typing units*, DTUs), de TcI a TcVI e Tcbat. Na verdade, um dos problemas é que os testes atuais se baseiam em um conjunto muito limitado de antígenos do parasita, derivado principalmente de

variedades originárias do Brasil e da Argentina e que não refletem o espectro total da diversidade de variedades do parasita e das DTUs em todo o continente.

Outro problema é o conhecimento insuficiente da filogeografia das DTUs do *T. cruzi*, sua relação com a transmissão congênita, as características clínicas da doença e do prognóstico dos pacientes, além da resistência a medicamentos. Estudos recentes questionam as hipóteses em vigor sobre a distribuição geográfica e as propriedades biológicas das DTUs. Assim, a identificação de DTUs do *T. cruzi* de mães infectadas e de casos congênicos é fundamental para que se entenda a epidemiologia da doença de Chagas congênita e para a melhora de sua prevenção e do tratamento dos pacientes. A identificação molecular das DTUs tem se baseado historicamente nos genes ribossômicos devido a seu uso frequente em estudos de filogenética e, mais recentemente, na tipificação por sequências de multilocus (*multilocus sequence typing*, MLST) usando sequências de genes de cópia única. No entanto, a sensibilidade destes métodos ainda é baixa para permitir a genotipificação bem-sucedida em amostras de pacientes, em grande medida pela dificuldade de se detectar pequenas quantidades de DNA do parasita em volumes pequenos de sangue. Métodos novos baseados em RCP multiplex em tempo real foram propostos para simplificar o processo de genotipificação, mas não se mostraram mais sensíveis que o RCP convencional. Uma abordagem utilizando sequenciamento de nova geração (*next generation sequencing*, NGS) e meta-código de barras de DNA (*metabarcoding*) já foi testada para a avaliação da multi-clonagem de infecções em amostras clínicas e parece ser promissora. ◦

A doença de Chagas de nos Estados Unidos: como salvar vidas e economizar dinheiro

Eileen Stillwaggon, Faculdade Nacional de Medicina Tropical, Faculdade de Medicina Baylor, Texas, EUA

Economia social vitalícia, custos de implementação, proporção custo/benefício		
Teste universal para doença de Chagas, 4 milhões de nascimentos por ano nos EUA - Prevalência materna 0,16%		
Coorte anual	US\$ 60 custo de teste por nascimento	US\$ 8 custo de teste por nascimento
Economia	US\$ 420 milhões	US\$ 632 milhões
Custos de implementação	US\$ 278,6 milhões	US\$ 70,6 milhões
Custo/benefício	1,5	8,9

A doença de Chagas causa lesões cardíacas e gastrointestinais graves, se não fatais, em 30% das pessoas infectadas. Aproximadamente 5,7 milhões de pessoas na América Latina estão infectadas, assim como 400.000 latino-americanos que vivem no exterior. Com o controle dos vetores nas áreas endêmicas e testes sanguíneos, as transmissões congênicas representam uma proporção cada vez maior dos novos casos (1/4), com 9.000 infecções por ano na América Latina e centenas nos EUA e na Europa. O benznidazol é efetivo no tratamento de adolescentes e jovens e altamente efetivo no tratamento de crianças. O tratamento de mulheres antes da gravidez diminui o risco de transmissão congênita, e o diagnóstico e tratamento precoce podem prevenir as complicações graves do estágio crônico da doença. Nos Estados Unidos, as mulheres grávidas proporcionam a melhor abertura para o acesso para o diagnóstico e tratamento de famílias inteiras: os hispânicos têm a menor taxa de acesso a serviços regulares de saúde e muitos correm o risco de ser presos de forma arbitrária ao procurar atendimento. Assim, o momento mais provável para o contato com o sistema de saúde é durante o parto, já que 99,95% das mulheres hispânicas dão à luz no hospital.

Testes diagnósticos em mulheres grávidas e recém-nascidos já são realizados para várias condições genéticas e doenças transmitidas congenitamente, como sífilis e HIV e, em alguns estados, toxoplasmose, rubéola e citomegalovírus. A adição de um teste para a doença de Chagas durante a gravidez ou no momento do parto representaria um aumento ínfimo dos cus-

tos. Os custos com testes e tratamento são muito mais baixos do que os custos que a doença de Chagas não diagnosticada ou diagnosticada tardiamente geram ao longo da vida, incluindo aqueles com tratamento e a perda de produtividade causada pela doença ou pela morte prematura. O diagnóstico universal aos custos atuais, mesmo que separado de outros testes, levaria a uma economia vitalícia de mais de US\$ 400 milhões por coorte de nascimento (todos os nascimentos nos EUA em um ano). Estima-se que a prevalência da doença de Chagas nas mulheres norte-americanas em idade reprodutiva seja de 0,16%, e que a transmissão de mãe para filho esteja entre 1% e 5%. Um programa de testes para a doença de Chagas congênita nos Estados Unidos reduziria custos em todos os níveis de prevalência materna acima de 0,06% e para todas as taxas de transmissão congênita superiores a 0,001%, comparados com a ausência de um programa deste tipo.

Novos testes no local de atendimento reduzem os custos de US\$ 60 para US\$ 8 por nascimento, e por esse valor os testes universais economizariam dinheiro para uma prevalência de até 0,008% das mulheres grávidas. Novos diagnósticos estão sendo introduzidos para testar diversas condições com apenas uma amostra de sangue, reduzindo ainda mais os custos. A implementação de testes universais no local de atendimento custaria US\$ 70,6 milhões. Os benefícios vitalícios da redução da morbidade e da mortalidade de mães e crianças equivalem a quase 9 vezes o custo dos testes para cada coorte anual (ver tabela). Além disso, alcançar outros membros da família multiplica esses benefícios. ◦

Fatores parasitários presentes na doença de Chagas congênita

Alejandro Gabriel Schijman, PhD, Laboratório de Biologia Molecular da Doença de Chagas, INGEPI – CONICET, Argentina

A transmissão do *T. cruzi* de uma mãe infectada para o feto, causadora da doença de Chagas congênita (DCC), representa aproximadamente 25% dos novos casos anuais da doença. Aproximadamente 5% das mulheres com infecção crônica da doença a transmitem para os filhos; portanto, aproximadamente 9 mil crianças nascem com DCC todos os anos na América Latina. Como a DCC pode se repetir a cada gravidez e passar de uma geração para outra, ela perpetua e expande a doença de Chagas ao longo do tempo. A maioria dos recém-nascidos portadores de DCC não apresenta sintomas ao nascer, o que dificulta o diagnóstico sem a realização de testes específicos. Uma proporção desses recém-nascidos apresenta com maior frequência peso baixo, prematuridade e notas baixas na escala de Apgar. O tratamento tripanocida na infância tem taxas altas de sucesso, mas se a doença não for tratada aproximadamente 30% dos casos progridem para os estágios crônicos cardíaco e/ou digestivo, que são potencialmente letais.

A transmissão e a gravidade da DCC dependem de uma interação complexa entre a variedade do parasita presente na corrente sanguínea da mãe e: (i) o sistema imunológico materno, cuja resposta depende de fatores genéticos e ambientais; (ii) a resposta da placenta; e (iii) e a resposta do sistema imunológico do feto, articulada por fatores maternos e ambientais e por seu histórico genético.

Para infectar o feto, o parasita presente no sangue materno precisa atravessar a primeira barreira da placenta, o trofoblasto no espaço intervilloso, para atingir os vasos sanguíneos fetais. A invasão do tecido placentário pode ser mais fácil após a 20ª semana de gestação por causa da adaptação metabólica fisiológica da placenta. Algumas variedades do *T. cruzi*, com uma capacidade

maior de infecção dos tecidos placentários, foram observadas em modelos murinos experimentais, explantes de placenta humana e linhas de células epiteliais derivadas da placenta (BeWo), o que indica que o genótipo do parasita desempenha um papel no tropismo relacionado à placenta, podendo contribuir para sua transmissão congênita. Em modelos murinos, variedades diferentes do *T. cruzi* provocam perfis diferentes de expressão do gene placentário em resposta à infecção. Variedades com maior capacidade de sobreviver no ambiente deletério da placenta podem ser mais propensas a causar a DCC. Até o momento, todas as unidades discretas de tipificação do *T. cruzi*, com exceção da Tc IV, foram observadas em casos de DCC humana, com distribuições geográficas diferentes, sendo que pesquisas recentes sugerem que haplótipos específicos do *T. cruzi* são transmitidos preferencialmente de forma congênita.

A virulência e a capacidade da variedade de limitar a resposta do sistema imunológico pode gerar uma imunodeficiência causada pelo parasita, com aumento de parasitemia. A carga parasitária materna aumenta ligeiramente durante o segundo e o terceiro mês de gestação, e as mulheres grávidas que transmitem DCC apresentam uma parasitemia maior do que as que não transmitem. Isto indica que a carga parasitária tem um papel central como fator de risco da DCC. Sendo assim, o tratamento etiológico de meninas e mulheres em idade reprodutiva é uma estratégia crucial para diminuir a parasitemia e, conseqüentemente, o risco de transmissão de DCC.

Questões relativas ao papel da diversidade parasitária, a genética do hospedeiro e respostas imunológicas precisam ser mais bem analisadas para revelar os mecanismos que levam à transmissão congênita. ◦

Colaboração para Chagas visa agregar e padronizar dados

Infectious Diseases Data Observatory (IDDO)

O Infectious Diseases Data Observatory (IDDO, Observatório de Dados sobre Doenças Contagiosas) e a *Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas (DNDi)* lançaram recentemente uma nova colaboração científica global para a doença de Chagas. A plataforma de dados coletará e padronizará dados clínicos para acelerar o desenvolvimento de tratamentos melhores para pessoas com Chagas em todo o mundo.

Existem dados clínicos valiosos sobre Chagas, mas não é possível realizar análises em larga escala devido a variações nos dados ou nos desenhos de estudos. A nova plataforma visa amalgamar e padronizar dados sobre pacientes individuais (IPD, *individual patient data*), permitindo assim análises mais profundas e mais robustas em termos estatísticos. Este esforço ajudará a produzir uma base de evidências mais sólida para informar novas estratégias e tratamentos.

De acordo com o professor Philippe Guérin, diretor do IDDO, “existem atualmente grandes volumes de dados sobre tratamentos, mas é quase impossível tecer comparações da eficácia entre medicamentos, regimes e regiões a partir das publicações. Esta colaboração com a DNDi melhorará os resultados para pacientes com Chagas ao assegurar que todas as pesquisas científicas futuras se baseiem na agregação mais completa das evidências existentes.”

“Este projeto está coletando conhecimentos cruciais junto a parceiros da comunidade científica em torno do propósito comum de fazer avançar as pesquisas clínicas de um modo nunca feito antes”, afirma o Dr. Sergio Sosa-Estani, diretor do programa clínico de Chagas da DNDi.

O Comitê Consultivo Científico (Scientific Advisory Committee, SAC) de Chagas realizou recentemente a primeira reunião para estruturar os principais ideais e objetivos da plataforma. Os integrantes do comitê são provenientes de toda a comunidade clínica e de pesquisa de Chagas e detêm conhecimentos especializados em práticas clínicas, desenvolvimento de medicamentos e vacinas, e promoção de políticas e da saúde mundial. Entre os países representados estão Argentina, Brasil, Colômbia, Estados Unidos e Espanha, abrangendo regiões endêmicas e áreas como a América do Norte, onde os casos da doença estão aumentando.

A Dra. María Jesús Pinazo, integrante do SAC, explica: “Através da plataforma Chagas, os principais atores no nível internacional terão a oportunidade de se encontrar e alinhar estratégias para aprimorar o controle de Chagas em nível global. Só é possível priorizar ações com base em uma leitura crítica de dados homogêneos e atualizados.”

“As necessidades de pesquisa em torno de Chagas são complexas e maiores do que a capacidade de uma única organização”, acrescenta a Dra. Sheba Meymandi, presidente do SAC. “Nossa força está nos números. Reunindo informações e recursos, podemos tentar responder algumas das principais perguntas que enfrentamos hoje, traduzindo-as em um tratamento melhor para nossos pacientes.”

Em breve, a plataforma abrirá a agenda de pesquisa para que a comunidade dê sugestões. A agenda de pesquisa definirá e priorizará os principais temas a serem abordados usando a plataforma de dados. Qualquer pessoa que tiver interesse em contribuir com dados pode entrar em contato através de chagas@iddo.org.

Doença de Chagas:

www.iddo.org/research-themes/chagas-disease

Para receber atualizações sobre o progresso da plataforma, assine boletim do IDDO (em inglês):

iddo.us2.list-manage.com/subscribe?u=fd49ccbd5a59ea957607de1&id=04f4ad3433



14 de abril: Dia Mundial da Doença de Chagas

Elvira Idalia Hernández Cuevas, FINDECHAGAS

A Organização Mundial da Saúde declarou, em maio de 2019, atendendo à solicitação da FINDECHAGAS e instituições dedicadas à pesquisa e ao tratamento da doença e com o apoio inquestionável do Dr. Pedro Albajar Viñas, um dia específico para lembrar que Chagas existe e é um problema de saúde mundial. É por isso que, todo dia 14 de abril, as associações humanitárias de pessoas afetadas de todo o mundo que fazem parte da FINDECHAGAS podem gritar: “Olhem para nós. Estamos aqui, afetados por Chagas.”

Ter um dia específico me leva a uma série de questionamentos pessoais. É possível mudar o modo de ver a doença e as pessoas afetadas e buscar a melhor forma de atendê-las? Garantir o direito à saúde? Muitos governos não levam a sério a gravidade e as consequências deste mal, que põe em risco a saúde de pessoas em idade produtiva e que, impedidas de trabalhar ou caso morram, deixam desamparadas famílias com crianças pequenas. A criação de programas preventivos e informativos de maior alcance para a população afetada ou em risco de contrair Chagas é urgente. Todos nós esperamos ver o trabalho dedicado e congruente dos governos para diminuir ou erradicar a doença, visando alcançar objetivos-chave de prevenção, diagnóstico, tratamento e acompanhamento.

Uma pessoa com Chagas ou que tem um familiar com a doença vive cada dia na intranquilidade e incerteza, pois nunca tem a certeza de ter vencido a doença. O médico nunca lhe dá alta ou diz quando ficará curada. Nós não decidimos ser afetados.

De um dia para o outro, nossa vida e a vida da nossa família muda quando ouvimos “você tem Chagas”, “seu filho nasceu com Chagas”, “seu familiar mais querido tem Chagas”.

Para as mulheres que transmitem Chagas congênita para o bebê no momento do nascimento, os sentimentos de tristeza, impotência, culpa e muitos outros são difíceis de superar, e muito tempo pode se passar até entenderem ou ao menos tratarem a doença. Não adianta nos dizerem “vamos dar um remédio e a criança vai estar bem” e outras frases que no momento são ocas, pois a única coisa que queremos é salvar essa vida que amamos. Muitas de nós dizemos: “Eu preferiria que tivesse sido eu, não minha filha ou meu filho.”

Como mãe, é difícil ter uma filha ou filho com Chagas, mas mais difícil ainda é não ter podido prevenir a transmissão. E de quem é a obrigação de prevenir? Quem conta com a infraestrutura necessária para realizar programas de prevenção? Quem está capacitado para fazer um diagnóstico oportuno, tratar e acompanhar a pessoa afetada? O setor de saúde de cada governo tem a capacidade e a obrigação de fazer isso.

FINDECHAGAS é uma organização sem fins lucrativos na qual pessoas de grande coração oferecem apoio e informação a quem precisa. Precisamos nos conscientizar da importância da doença de Chagas. Apoie a FINDECHAGAS compartilhando os materiais publicados em nossos canais de comunicação. 

DNDi

Drugs for Neglected Diseases Initiative
Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas
Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas

DNDi América Latina

Rua São José 70, sala 601
CEP 20010-020 - Rio de Janeiro - RJ, Brasil
Tel: +55 21 2529-0426
www.dndi.org

DNDi Genebra

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

Publicado pela **Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas (DNDi)**

Conselho editorial

Colin Forsyth
Marcela Dobarro
Sergio Sosa-Estani

Curadoria de conteúdo e coordenação científica

Colin Forsyth
Marina Certo

Edição e coordenação de projeto (Comunicação)

Karla Menezes
Marcela Dobarro

Fotos

Ana Ferreira
Elizabeth Perez
Fábio Nascimento
Felipe Abondano
João Roberto Ripper
Mundo Sano

Tradução

Carolina Alfaro
Barbara Vieira

Revisão

Carolina Alfaro
Karla Menezes

Projeto gráfico e diagramação

Alerta!design