

Nº 13
Setembro 2023

Informativo

Plataforma de Pesquisa
Clínica em Doença de Chagas



Celebrando 20 anos de trabalho em parceria para oferecer melhores tratamentos às pessoas com doença de Chagas

A Plataforma de Pesquisa Clínica em Doença de Chagas foi lançada em 2009 para superar lacunas de pesquisa para essa doença negligenciada, que causa até 14 mil mortes por ano, principalmente na América Latina. Como acontece com outras doenças negligenciadas, os recursos disponíveis para avançar na pesquisa são frequentemente limitados. Portanto, é necessário um espaço que reúna diferentes pessoas que possam identificar coletivamente barreiras e estratégias e reunir conhecimento, experiência e recursos em prol de objetivos comuns.

A Plataforma Chagas é, em primeiro lugar, uma rede global de pessoas que compartilham o compromisso de melhorar a vida dos afetados pela doença de Chagas, garantindo que esses indivíduos e a própria doença permaneçam visíveis para o mundo. A Plataforma inclui mais de 500 membros de associações de pacientes, representantes de governos, profissionais de saúde e especialistas em todos os aspectos da doença de Chagas — desde a descoberta de medicamentos ao diagnóstico, à pesquisa clínica e às ciências sociais —, afiliados a mais de 150 organizações de 23 países.

Em 2023, a DNDi celebra 20 anos de trabalho para assegurar que as pessoas mais vulneráveis tenham acesso aos produtos da melhor ciência. Estamos em um momento de reflexão sobre as muitas lições aprendidas recentemente na saúde global — desde a aceleração sem precedentes dos processos de desenvolvimento de medicamentos ao aumento da conscientização global sobre o papel do racismo estrutural nos resultados da saúde e à compreensão renovada da importância crítica da cooperação internacional para superar desafios de saúde pública. Como essas lições podem ser aplicadas a Chagas para nos ajudar a alcançar as metas ambiciosas da OMS para controlar a doença como problema de saúde pública até 2030?

Há avanços sendo feitos para viabilizar melhores opções diagnósticas e terapêuticas, bem como para dar mais visibilidade às pessoas com Chagas, mas muitos desafios permanecem. A Plataforma Chagas continuará oferecendo um espaço de cooperação interdisciplinar, internacional e multissetorial. ◦



Sumário

Reflexões sobre a Plataforma Chagas nos 20 anos da DNDi

Isabela Ribeiro e Sergio Sosa-Estani (DNDi)

Desde sua fundação, a DNDi prioriza a doença de Chagas, enfatizando a pesquisa de novos compostos e o reposicionamento de outros fármacos. Um momento-chave foi em 2005, com o envio de uma carta por vários pesquisadores a Simon Croft, diretor de pesquisa e desenvolvimento, propondo que a DNDi abordasse uma lacuna significativa à época: a ausência de uma formulação pediátrica. A carta impulsionou uma avaliação exploratória pela DNDi e vários intercâmbios com partes interessadas, o que culminou em uma reunião com diversos especialistas em 2006, no Rio de Janeiro. A DNDi começou, então, a apoiar um projeto do Laboratório Federal de Pernambuco (Lafepe) para o desenvolvimento de uma formulação pediátrica e, em paralelo, explorou azóis, uma classe promissora de medicamentos, por meio de estudos pré-clínicos e clínicos.

Para desenvolver a formulação pediátrica e novos ensaios clínicos de forma bem-sucedida, era necessário abordar uma série de outras questões relacionadas. Durante as reuniões técnicas, foram discutidos o cenário epidemiológico, a necessidade de uma ferramenta para estimar a demanda por tratamentos, limitações no diagnóstico e o modelo farmacocinético, entre outros aspectos. Essas discussões iniciais geraram produtos importantes: uma ferramenta de estimativa da demanda e o primeiro Perfil do Produto-Alvo (PDA) para um tratamento. Durante uma das reuniões mais cruciais, conseguimos melhorar a dinâmica alterando o idioma utilizado do inglês para o espanhol. Para viabilizar a realização de estudos clínicos, foi publicado um método para a medição da resposta terapêutica e foram discutidos desenhos mais adequados de estudos pré-clínicos e clínicos, os quais desde então têm sido adaptados pela maioria dos estudos clínicos sobre doença de Chagas.

Identificou-se também a necessidade de um espaço compartilhado, no qual os vários parceiros e outros atores pudessem discutir possíveis soluções de modo estratégico. A DNDi já tinha uma experiência positiva com plataformas para doenças na África; assim, pensou-se que esse modelo pudesse dar certo no contexto de Chagas. A Plataforma Chagas foi lançada formalmente em 2009, em Uberaba. Uma das contribuições mais importantes da DNDi e da Plataforma Chagas foi congregar diferentes áreas do conhecimento. Até então, a comunidade científica de Chagas era composta principalmente por acadêmicos. A DNDi e a Plataforma reuniram especialistas de outros setores, como agências regulatórias e a indústria farmacêutica. Além disso, ofereceram um espaço para a discussão de temas relacionados ao acesso com associações de pacientes e tomadores de decisão dos programas de saúde, entre outros atores.

A diversidade de vozes cresceu, enriquecendo a Plataforma e a pesquisa científica, mas ainda há muito a melhorar para que a pesquisa centrada no paciente seja uma prática sistemática e não apenas um discurso.

Hoje, a Plataforma representa um modelo eficiente e adaptado ao contexto da doença de Chagas, tornando-se um exemplo para outras plataformas de doenças na DNDi, além de ter aprendido com elas. Ela segue proporcionando um espaço essencial e reunindo diversas perspectivas da comunidade mundial de Chagas. ◦

- 02 EDITORIAL
- 03 COORDENAÇÃO ENTRE OS ENSAIOS CLÍNICOS BENLATINO E NUESTROBEN
- 04 PROGRAMA “NOVAS ALTERNATIVAS DE TRATAMENTO PARA DOENÇAS INFECCIOSAS”: UMA OPORTUNIDADE PARA ENCONTRAR NOVOS MEDICAMENTOS CONTRA O *TRYPANOSOMA CRUZI*
- 05 DIAGNÓSTICO MOLECULAR PRECOCE DA DOENÇA DE CHAGAS VERTICAL: TRANSFERÊNCIA PARA MATERNIDADES PÚBLICAS NA AMÉRICA LATINA
- 06 PARACHUTE-HF, UM ESTUDO CLÍNICO DE CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA
- 07 “RED ATENDIENDO CHAGAS”: UM ELO ENTRE PACIENTES E PROFISSIONAIS DE SAÚDE
- 08 PLATAFORMA FARMACOMÉTRICA PARA A DOENÇA DE CHAGAS
- 10 IMPLEMENTAÇÃO DA NOTIFICAÇÃO DE DOENÇA DE CHAGAS CRÔNICA NO BRASIL: ATUALIZAÇÕES E DESAFIOS
- 12 SOROPREVALÊNCIA E AVALIAÇÃO CLÍNICA DA INFECÇÃO POR *TRYPANOSOMA CRUZI* EM TRÊS ESTADOS DA VENEZUELA ONDE A DOENÇA DE CHAGAS É ENDÊMICA
- 13 MANIFESTO DE BOGOTÁ: SEIS COMPROMISSOS PARA A ELIMINAÇÃO DA DOENÇA DE CHAGAS COMO PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA
- 14 #VOCESDELCHAGAS: PROCESSO E PROTAGONISTAS

Coordenação entre os ensaios clínicos Benlatino e NuestroBen

Tayná Marques (DNDi), Israel Molina (Vall d’Hebron Research Institute - VHIR) e Colin Forsyth (DNDi)



O tratamento atual para pessoas com doença de Chagas apresenta vários obstáculos, como a longa duração e os efeitos colaterais frequentes – fazendo com que aproximadamente 20% dos pacientes deixem de tomar o medicamento –, além de exigir testes de laboratório e muitas consultas clínicas. Isso gera complicações para os prestadores de serviços de saúde e dificulta a aderência ao tratamento pelos pacientes. Por outro lado, um tratamento mais curto e seguro melhoraria o acesso e permitiria que os programas para a doença de Chagas fossem expandidos com mais facilidade.

Vários ensaios clínicos recentes, entre eles TESEO, BETTY, MULTIBENZ e EQUIDADE, exploraram ou ainda estudam regimes alternativos de tratamento com benznidazol (BZN) e/ou nifurtimox. Além disso, em breve, terão início dois novos ensaios clínicos de Fase III de tratamentos mais curtos com benznidazol. O primeiro ensaio, chamado Benlatino, é coordenado pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) como parte do projeto CUIDA para doença de Chagas na Bolívia e na Colômbia, financiado pela Unitaid. O outro, chamado NuestroBen, patrocinado pela Elea Phoenix S.A., está sob a direção técnico-científica da DNDi e ocorrerá em seis localidades na Argentina. Os dois estudos avaliam tratamentos de duas a quatro semanas com benznidazol (100 mg, três vezes ao dia) comparados ao regime de tratamento padrão de 8 semanas (100 mg, três vezes ao dia).

Durante uma reunião técnica realizada na DNDi em maio de 2022, na qual pesquisadores discutiram as principais questões sobre os novos tratamentos para Chagas com benznidazol e nifurtimox, uma das recomendações-chave foi que se explorasse a possibilidade de alinhamento entre os dois estudos para, entre outras vantagens, aumentar seu poder e comparabilidade. Assim, pesquisadores dos dois estudos reuniram-se para discutir questões importantes e chegaram a um acordo sobre os seguintes pontos:

- a população estudada será de adultos na fase crônica da doença de Chagas, em sua forma indeterminada ou com pequena progressão cardíaca;
- os momentos para realização do teste de RPC durante os primeiros 12 meses de acompanhamento serão harmonizados em 1, 4, 6, 8 e 12 meses após o fim do tratamento;
- os resultados qualitativos sequenciais do RPC devem ser de seis resultados negativos: teste de RPC duplicado com três extrações independentes de DNA por visita com amostras de sangue de 5 ml tratadas com guanidina;
- será usado o mesmo tipo de kit comercial para teste de RPC (NatChagas, da Fiocruz), e o controle de qualidade dos laboratórios centrais de cada estudo será coordenado pela Fiocruz;
- será adotado o mesmo esquema de dosagem (um comprimido de 100 mg, três vezes ao dia);
- a análise seguirá o método bayesiano de “dynamic borrowing”, utilizando os resultados de eficácia de cada estudo para aprimorar os dados do outro. Os dados de cada estudo terão peso maior na análise.

Dessa forma, os desenhos dos estudos se tornaram comparáveis em termos de população e análise estatística e em tudo que diz respeito ao desempenho do RPC como parâmetro primário. Os dois desenhos foram apresentados e o plano de coordenação, anunciado durante a Reunião Plenária da Plataforma de Pesquisa Clínica em Doença de Chagas realizada em 23 de setembro de 2022, em Bogotá. Cada estudo continuará sendo desenvolvido de forma independente, mas o acordo de coordenação dos pontos acima ajudará a produzir evidências científicas robustas para uma possível adoção de um novo tratamento com BZN para doença de Chagas na América Latina. ◦

Programa “Novas Alternativas de Tratamento para Doenças Infecciosas”: uma oportunidade para encontrar novos medicamentos contra o *Trypanosoma cruzi*

Bertha J. Espinoza Gutiérrez (Departamento de Imunologia, Instituto de Pesquisas Biomédicas da Universidade Nacional Autónoma do México)

Um grupo multidisciplinar de pesquisadores foi formado no Instituto de Pesquisas Biomédicas e em outras unidades da Universidade Nacional Autónoma do México (UNAM) com o intuito de estudar novos medicamentos e tratamentos para doenças infecciosas. O programa “Novas Alternativas de Tratamento para Doenças Infecciosas” conta com o apoio da Coordenação de Pesquisa Científica da universidade e, nos casos da doença de Chagas e da leishmaniose, do Conselho Nacional de Ciência e Tecnologia do México (CONACyT, 160671).

Nossos colaboradores são membros de institutos diferentes e especialistas na purificação de compostos naturais a partir da flora nacional. Atuam desde a pesquisa de plantas locais e o trabalho de campo para coletá-las até as atividades em laboratório para a obtenção de compostos puros. De forma similar, outros grupos podem sintetizar novas moléculas. É usada química computacional para a seleção de moléculas com as características necessárias para se ligarem a alvos de interesse. O projeto também se dedicou à modificação de medicamentos disponíveis no mercado, ajudando muito no avanço de suas possíveis aplicações, uma vez que eles já estão autorizados pelas agências regulatórias.

Depois que a molécula é obtida, são realizados, em paralelo, testes de atividade contra o patógeno e de atividade citotóxica contra células de mamíferos. Nas atividades de avaliação *in vitro*, o grupo usa diversos ensaios padronizados, como o ensaio MTT de viabilidade celular, redução do crescimento e observação de mudanças morfológicas e estruturais por meio de microscopia eletrônica de transmissão, entre outros.

Caso sejam obtidos resultados promissores em relação ao efeito de um composto novo com concentrações apropriadas de LC50, passa-se aos testes em modelos *in vivo*. Nosso grupo tem excelentes modelos de infecção por *T. cruzi* e *Leishmania sp.* em roedores.

Um exemplo de composto de origem natural promissor descoberto por nosso grupo é o mammea A/BA, obtido da árvo-



re *Calophyllum brasiliense*, que demonstrou uma ação potente em epimastigotas e tripomastigotas de *T. cruzi* (LC50 de 13,4 μ M e 17,6 μ M, respectivamente), assim como redução da infecção pelo parasita *in vitro*. O composto produz estresse oxidativo no parasita, mudanças no ciclo celular e apoptose induzida, como demonstrado por estudos bioquímicos e microscopia eletrônica de transmissão.

Um medicamento modificado produzido a partir da anfotericina B, chamado A21, também se mostrou muito eficaz em combinação com benznidazol para evitar danos e morte causados por uma cepa virulenta do *T. cruzi* em camundongos. Uma patente foi obtida para esse composto.

Outros estudos com esses compostos estão em andamento. Esperamos que este esforço conjunto nos permita encontrar, em breve, outros compostos eficazes contra essa infecção que afeta vastos setores de nossas populações na América Latina. ◦

Diagnóstico molecular precoce da doença de Chagas vertical: transferência para maternidades públicas na América Latina

Silvia Longhi (INGEBI-CONICET), Lady García-Casares (INGEBI-CONICET), Arturo Muñoz-Calderón (INGEBI-CONICET), Julio Alonso-Padilla (CIBERINFEC, ISGlobal e Hospital Clínic – Universidade de Barcelona), Alejandro G. Schijman (INGEBI-CONICET) e Chagas-LAMP group



O controle da transmissão materno-fetal do *Trypanosoma cruzi*, que causa a doença de Chagas vertical (ChV), é uma prioridade de saúde pública, uma vez que essa forma de transmissão é proeminente em locais onde já se alcançou o controle vetorial e nas regiões não endêmicas. Além disso, é identificável no nascimento e, mais importante, tratável.

No escopo dos projetos Chagas-LAMP G2020-2030, um consórcio público-privado internacional financiado pelo GHIT e cofinanciado pela Fundação Mundo Sano e por subvenções para TDR (LEG 22-0062) da OPAS, estamos avaliando a metodologia de amplificação isotérmica mediada por loop (LAMP) para o diagnóstico molecular rápido de ChV por meio de um método de extração de DNA ultrarrápido e adaptável às condições dos laboratórios localizados em maternidades em áreas endêmicas. Seguindo o procedimento dos programas de pesquisa neonatal, estabelecemos procedimentos operacionais padrão (POP) para a detecção da infecção a partir de um volume pequeno de amostra de sangue contendo o anticoagulante heparina (30 μ ls) e de sangue obtido em papel filtro FTA. Os dois POPs foram transferidos para cinco maternidades na Bolívia, duas no Paraguai e quatro na Argentina.

Todo o treinamento foi realizado em três etapas: uma visão teórica da técnica e seus reagentes; um dia de trabalho em laboratório com amostras de painéis artificiais compostos de sangue humano soronegativo para *T. cruzi* inoculado com quantidades conhecidas de parasitas obtidos por cultivo *in vitro*, de modo a avaliar o desempenho dos operadores de cada laboratório que adotou a metodologia; e, no terceiro dia, o processamento, pelos operadores treinados, de amostras de sangue de bebês nascidos de mulheres infetadas por *T. cruzi* que estivessem inscritas nesses projetos, permitindo avaliar a interpretação dos resultados e o registro nas bases de dados correspondentes.

Além disso, foram criados painéis de aptidão para atuar como um sistema de controle externo da qualidade da metodologia LAMP para os laboratórios participantes, permitindo a avaliação global do desempenho das equipes e da técnica no local.

Conclusão: a metodologia LAMP para diagnóstico de ChV foi transferida para maternidades de áreas endêmicas, onde se dá o processo de validação clínica. Se ficar demonstrada uma certeza diagnóstica similar à do RPC em tempo real, a metodologia poderá ser incorporada ao algorítmico de diagnóstico e ser uma alternativa muito ágil e rápida para a detecção precoce de ChV. ◦

PARACHUTE-HF, um estudo clínico de cardiomiopatia chagásica crônica

Caroline Demacq, Claudio Gimpelewicz e Renato Lopes, em nome da equipe PARACHUTE-HF



A cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) é a manifestação clínica mais grave e a principal causa de morte por doença de Chagas. Estima-se que 20% a 30% das pessoas afetadas desenvolverão CCC. No entanto, considerando as limitações no diagnóstico e tratamento da doença de Chagas, a real prevalência de CCC pode estar subestimada. Não raro, o diagnóstico é feito quando o paciente já apresenta formas avançadas da doença, com sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral ou arritmias graves. A morte súbita cardíaca pode ser a primeira manifestação da doença. Além disso, não há biomarcador para identificar indivíduos com maior risco de progressão para CCC.

Em comparação com outras etiologias de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), a CCC ocorre em idade mais jovem e com menos comorbidades associadas, como hipertensão, diabetes e doença cardiovascular aterosclerótica. No entanto, apresenta maiores taxas de mortalidade e hospitalização, alta prevalência de acidente vascular cerebral e arritmias com necessidade de implante de dispositivos e pior qualidade de vida relacionada à saúde. É importante ressaltar que essa população não está bem representada nos estudos clínicos de medicamentos cardiovasculares, e o tratamento atual é baseado em extrapolações de outras etiologias.

Considerando essa alta necessidade não atendida, a Novartis, em cooperação com o Instituto Brasileiro de Pesquisa

Clínica, uma organização de pesquisa acadêmica do Brasil, implementou o estudo PARACHUTE-HF (*Prevention and Reduction of Adverse Results in Chagasic Heart Failure Trial Evaluation - NCT04023227*). Esse estudo de Fase IV, multinacional, prospectivo, randomizado, aberto e com os desfechos mascarados está em andamento e inscrevendo participantes em mais de 80 locais em Argentina, Brasil, Colômbia e México. O objetivo primário é avaliar se o sacubitril/valsartana é superior ao enalapril no sentido de melhorar o desfecho composto por eventos cardiovasculares (CV) (morte CV ou ocorrência de primeira hospitalização por insuficiência cardíaca) e reduzir a NT-proBNP (fração N-terminal do pró-peptídeo natriurético tipo B) na semana 12 em pacientes com ICFEr causada pela doença de Chagas.

Os participantes são adultos com diagnóstico de doença de Chagas confirmado por pelo menos dois testes sorológicos diferentes, com ICFEr $\leq 40\%$ e aumento de NT-proBNP ou BNP. Pacientes que apresentam um quadro gastrointestinal grave da doença de Chagas ou com doenças cardiovasculares que sugerem uma etiologia primária diferente de Chagas não são incluídos.

O PARACHUTE-HF também inclui subestudos de imagem e biomarcadores que contribuirão para aumentar o conhecimento da fisiopatologia subjacente dessa doença tropical tão complexa e negligenciada. ◦

“Red Atendiendo Chagas”: um elo entre pacientes e profissionais de saúde

Carolina López Ferloni (Fundação Mundo Sano)

Em 2019, a Fundação Mundo Sano criou a “Atendiendo Chagas”, uma rede global para promoção do diagnóstico e tratamento da doença de Chagas. A ideia surgiu da identificação de uma necessidade concreta: a criação de um espaço de colaboração e intercâmbio de experiências entre equipes e profissionais de saúde dedicados ao diagnóstico e tratamento da doença de Chagas, que também servisse como um elo entre eles e os pacientes. Atualmente, a plataforma conta com mais de 330 profissionais e membros de equipes de saúde que trabalham dia a dia com essa questão, principalmente nas Américas, mas também na Europa e Ásia.

“A rede permite que estabeleçamos um vínculo entre as pessoas com Chagas, ou que acham que têm a doença, e profissionais comprometidos em atendê-las, ou seja, todos os membros da rede”, destaca Marcelo Abril, diretor executivo da Fundação Mundo Sano.

“Atendiendo Chagas” está voltada para médicos, bioquímicos, assistentes sociais, enfermeiros, veterinários e todos os outros profissionais integrantes das equipes de saúde, de modo que cada um, a partir de sua experiência, contribua para que o atendimento à doença de Chagas se torne uma realidade. Seu principal objetivo é facilitar o acesso ao diagnóstico e tratamento da doença de Chagas por todas as pessoas afetadas. Ela também é um espaço para que os profissionais compartilhem experiências e boas práticas em um contexto de intercâmbio e consulta coletiva. A rede põe à disposição de seus membros as normas,

Os interessados em participar dessa iniciativa ou saber mais sobre a rede podem se cadastrar no site da [Atendiendo Chagas](#) ou entrar em contato pelo canal de [WhatsApp +54911-50384515](#).

Em 2022, realizamos o **Primeiro Encontro da Red Atendiendo Chagas**, do qual participaram mais de **65 membros**. Médicos da Fundação Mundo Sano e pesquisadores do CONICET e do Instituto Nacional de Parasitología “Dr. Mario Fatała Chabén” apresentaram temas como o atendimento às pessoas afetadas, técnicas de diagnóstico e aspectos práticos do tratamento etiológico da doença. Outros médicos da rede compartilharam suas experiências de trabalho, dificuldades e avanços na abordagem da doença.



leis e guias vigentes, assim como publicações científicas sobre o tema, além de difundir atividades, oportunidades de capacitação e eventos de interesse para seus membros.

O interessante dessa plataforma digital, disponível em espanhol e inglês, é que ela possibilita que os profissionais se conheçam, participem de debates e compartilhem novidades e avanços científicos por meio de fóruns de discussão. Além disso, eles têm acesso a uma literatura extensa contendo pesquisas e livros em formato eletrônico, o que permite que se mantenham atualizados sobre os últimos avanços e novidades a respeito da doença. Ela conta ainda com um espaço para perguntas frequentes e solução para dúvidas primárias.

No médio prazo, a “Atendiendo Chagas” continuará crescendo para se tornar a maior plataforma global dedicada ao tratamento da doença de Chagas. ◦

Plataforma Farmacométrica para a doença de Chagas

Cintia Cruz (MORU Tropical Health Network)



O grupo colaborativo CHARM (CHAgas phaRMacometric platform) trabalha para desenvolver uma plataforma metodológica farmacométrica de estudos de Fase II para a doença de Chagas, centrados em determinantes farmacométricos. Esse grupo interdisciplinar se insere no contexto da iniciativa Wellcome HIT para doenças negligenciadas, que pesquisa novos fármacos para a doença de Chagas e a leishmaniose.

A farmacometria quantifica a relação farmacológica dose-resposta. A hipótese principal do CHARM é que, por meio de avaliações seriadas de qRCP, é possível construir uma curva de dosagem e resposta para otimizar os regimes de tratamento anti-Chagas. Os objetivos do CHARM são organizados em cinco grupos de trabalho.

Modelo farmacodinâmico, a cargo do Dr. James Watson (Universidade de Oxford)

Conceitualmente, o modelo farmacodinâmico mais simples da infecção crônica por *T. cruzi* (sem reinfeção) é formado por dois “compartimentos”: o dos tecidos e o sanguíneo (figura 1). Os parasitas nos tecidos se multiplicam a uma taxa α (duplicam a cada 12 horas, por exemplo). Os parasitas no sangue não se reproduzem, têm uma taxa de eliminação imunológica λ e uma taxa de reinvasão dos tecidos γ . A parasitemia em estado estacionário significa que $(\alpha-1) \gamma = \lambda$.

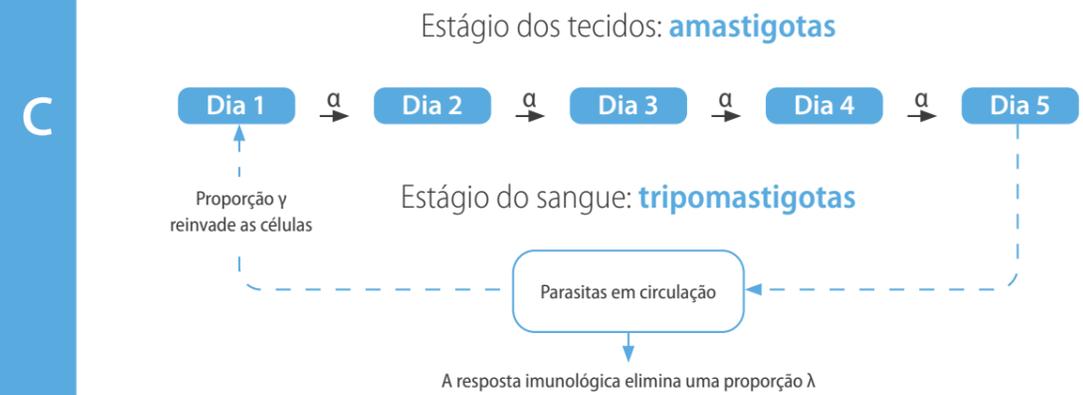


Figura 1 – Modelo farmacodinâmico simples de infecção crônica por *T. cruzi* em seres humanos. α : parâmetro que caracteriza a multiplicação parasitária nos tecidos; λ : eliminação pelo sistema imunológico; γ : reinvasão dos tecidos. Esse modelo não incorpora o estado latente.

A

Plataforma de dados de Chagas e padrão CDISC no IDDO (Infectious Diseases Data Observatory), a cargo do Prof. Philippe Guerin (Universidade de Oxford)

O IDDO é atualmente a maior plataforma de dados para pesquisa de doenças infecciosas e coordenará o desenvolvimento e a manutenção da Plataforma de Dados de Chagas. Suas atividades iniciais são:

- desenvolvimento de formulário padronizado de registro de casos “CDISC”;
- grupo de estudos “Análise farmacocinética de nifurtimox e benznidazol”, requisitando contribuições para estudos farmacocinéticos.

D

Estudo clínico adaptativo piloto de Fase II para caracterização da relação dose-resposta dos medicamentos existentes para doença de Chagas, a cargo do Dr. Israel Romero (Fiocruz/Hospital Universitário Vall d’Hebron)

Por meio de uma avaliação clínica intensiva, a hipótese principal do CHARM será testada em um grupo de adultos com doença de Chagas crônica e densidade parasitária alta, em três instâncias consecutivas:

- caracterização da dinâmica parasitária em estado estacionário;
- avaliação do *clearance* parasitário depois de uma dose de tratamento (a qual variará de maneira adaptativa);
- tratamento completo depois do reaparecimento do parasita.

B

Meta-análise de farmacometria, a cargo de Cintia Cruz (Mahidol Oxford Research Unit - MORU) e Dr. Jaime Altcheh (Hospital Infantil Ricardo Gutierrez)

O atual padrão-ouro para diagnosticar a “cura” após o tratamento da doença de Chagas é a soroconversão. No entanto, ela é um fenômeno variável, pode demorar muitos anos, não é específica para cura e depende do número de anticorpos medidos e sua sensibilidade.

Com essa problemática em mente, será realizada uma meta-análise com três componentes:

- modelo farmacocinético populacional combinando nifurtimox e benznidazol;
- nova análise de amostras de coortes com acompanhamento prolongado com técnicas unificadas e padronizadas;
- meta-análise de resultados de sorologia e qRCP utilizando como variável preditiva a exposição a fármacos.

E

Sequenciamento serial do genoma completo do *T. cruzi*, a cargo da Dra. Louisa Messenger (LSHTM/Universidade de Las Vegas, Nevada)

Os dados genômicos ajudarão a compreender a fonte do reaparecimento com relação à infecção primária e a identificar se o estado latente é importante para o reaparecimento. Procuramos identificar se o tratamento reduz a diversidade dos parasitas e se isso pode ser utilizado como medida de eficácia.

A supervisão da farmacometria está a cargo dos doutores Facundo Garcia Bournissen (Schulich School of Medicine & Dentistry da Western University), Joel Tarning e Richard Hoglund (MORU). A direção geral do projeto está a cargo do Prof. Sir Nicholas White (MORU).

Implementação da notificação de doença de Chagas crônica no Brasil: atualizações e desafios

Veruska Maia, Mayara Lima, Swamy Palmeira, Milton Neto e Rafaella Silva
(Grupo Técnico de Doença de Chagas - Ministério da Saúde do Brasil)

Após 114 anos da descoberta da doença de Chagas, o Brasil logrou consideráveis conquistas a partir da adoção de políticas nacionais destinadas à prevenção e ao controle da enfermidade. **Todavia, a doença que acometia milhares de pessoas até a década de 1980, hoje, acomete mais de 1 milhão de pessoas infectadas pelo *Trypanosoma cruzi*** em quase todos os estados brasileiros. Esta situação revela a magnitude da condição crônica da enfermidade, que representa:

A **4ª causa de morte** entre as doenças infecciosas e parasitárias no país

Cerca de **4.500 óbitos/ano** como causa básica

7.402.559 anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALY)

Além disso, ressalta-se a alteração do perfil epidemiológico da doença: o cenário tradicional de transmissão vetorial intradomiliar cedeu lugar à transmissão ligada ao ciclo silvestre do parasita e, atualmente, concentra-se na Região Amazônica. A fase aguda da doença representa:

Cerca de **280 casos** novos/ano

80% deles ocorridos por meio da ingestão de alimentos contaminados (transmissão oral)

Aumento estatisticamente significativo dos casos na **região Norte** do país, demonstrado em análise de tendência ao longo de 10 anos

Quanto à **transmissão congênita**, apesar dos desafios na identificação refletidos na subnotificação, estimativas em 2010 revelaram:

Prevalência de infecção de **1,1% em gestantes**

589 crianças com infecção congênita

Assim, a DC em fase aguda adquiriu também importância em saúde pública, com expressão nacional, em virtude das inusitadas condições epidemiológicas de transmissão concorrentes. Considerando, portanto, a clássica premissa de que, para cada caso agudo, aconteçam vinte casos silenciosos da infecção (transmissão inaparente), também é válida para a Região Norte a imediata mensuração da condição de portadores crônicos. Isso porque, a despeito da transmissão concorrente ser indireta (oral), os vetores não domiciliados quase sempre estão envolvidos, expressando um potencial de transmissão silenciosa em níveis até o momento não mensurados.

Neste sentido, demonstra-se a importância de esforços para articular as ações de vigilância em saúde, com envolvimento multissetorial, principalmente no eixo da participação efetiva da rede assistencial do sistema de saúde brasileiro. Em consequência, um grande avanço conquistado em 2020 foi a inserção da fase crônica (DCC) no rol de notificação compulsória em todo o país (Portaria nº 1.061, de 18 de maio de 2020), visto que anteriormente somente a fase aguda es-

tava incluída na Lista Nacional de Doenças de Notificação Compulsória e Imediata.

Com a emergência sanitária da COVID-19, a política de notificação de crônicos passou a vigorar com a implantação da ficha de notificação no sistema informatizado do Ministério da Saúde (e-SUS Notifica) somente em 6 de janeiro de 2023. No mês seguinte, ocorreu o lançamento da notificação de crônicos por meio de um webinar com a finalidade de sensibilizar os profissionais de saúde, que contou ainda com a presença de representantes do Conselho Nacional e do Conselho Municipal de Secretários de Saúde do país. Outras estratégias estão sendo pensadas e em vias de execução, como treinamentos presenciais, vídeos instrucionais e um plano operativo de execução e discussão de indicadores e metas para monitoramento e avaliação dessa nova vigilância.

Espera-se, com essa nova política, responder melhor às necessidades dos afetados pela enfermidade, a fim de reconhecer onde estão e quantos são, com foco na equidade e integralidade do cuidado, promovendo maior qualidade de vida para essas pessoas. ◦

Soroprevalência e avaliação clínica da infecção por *Trypanosoma cruzi* em três estados da Venezuela onde a doença de Chagas é endêmica

Raúl Espinosa (Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño - Instituto Venezuelano dos Seguros Sociais), **Edmundo Figuera** (Instituto de Pesquisas Biomédicas e Ciências Aplicadas - Universidade do Oriente), **Edgar Marchán** (Instituto de Pesquisas Biomédicas e Ciências Aplicadas - Universidade do Oriente), **Hernán Carrasco** (Instituto de Medicina Tropical "Dr. Félix Pifano" - Universidade Central da Venezuela), **Clara Martínez** (Instituto de Medicina Tropical "Dr. Félix Pifano" - Universidade Central da Venezuela), **Lourdes Figuera** (Instituto de Pesquisas Biomédicas e Ciências Aplicadas - Universidade do Oriente), **Leidi Herrera** (Instituto de Medicina Tropical "Dr. Félix Pifano" - Universidade Central da Venezuela) e **Marianela Torres** (Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño - Instituto Venezuelano dos Seguros Sociais)

No que diz respeito à infecção por *Trypanosoma cruzi*, também chamada de doença de Chagas (DC), a principal causa de miocardiopatia parasitária em nosso país, um certo controle sobre a transmissão foi alcançado na última década do século passado. A soroprevalência em zonas rurais de 19 estados decresceu de 44,5% para 9,2% progressivamente no período de 1958 a 1998. Na faixa etária de 0 a 9 anos, a soroprevalência caiu de 20,5% para 0,5%; enquanto no grupo de 10 a 19 anos, ela passou de 28,4% para 1,8%¹.

Em um estudo multicêntrico que incluiu análise sorológica, parasitológica e molecular para detecção da infecção e do parasita em amostras de sangue de indivíduos de oito comunidades endêmicas em três estados (Sucre, Guárico e Portuguesa), foi realizada uma avaliação e acompanhamento clínico-eletrocardiográfico (2006-2012) de um número representativo dessas comunidades. De um total de 1.259 pacientes estudados de ambos os sexos, foi constatado que 16,04% (202 pacientes) eram soropositivos com dois testes (ELISA e hemaglutinação indireta). Desses, 138 pacientes foram avaliados clinicamente. A média de idade (em anos) foi de 32,64 ± 15,75 para os ♂ e 39,24 ± 8,72 para as ♀. A prevalência em menores de 10 anos foi de 12,3% e, em menores de 20 anos, de 28,2% (doença de Chagas crônica incipiente). Do total avaliado, 88,4% pertenciam ao grupo I (sem evidência de cardiomiopatia), 10,9% ao grupo II (danos avançados) e 0,7% ao grupo III (cardiomiopatia congestiva). Durante o período de acompanhamento, 4 pacientes do GI avançaram para o GII e 1 do GII para o GIII. Faleceram 5 pacientes: 3 que pertenciam ao GII por morte súbita, 1 do GIII por insuficiência cardíaca e 1 por causa não cardíaca.

Nesse estudo retrospectivo, ficou claro que a parasitose voltou a crescer nessas regiões endêmicas com a presença domiciliar e peridomiciliar de vetores, talvez atraídos pela aglomeração de pessoas em moradias precárias, a luz e o desflorestamento constante².

O aumento dos casos de transmissão vetorial e surtos por transmissão oral, tanto na região da capital quanto em outros estados, serve de alerta para a necessidade de maior vigilância. Ficou claro em nosso estudo — e pela prevalência em crianças menores de 10 anos — que a transmissão ativa da infecção ressurgiu nas últimas duas décadas. Pesquisadores da Universidade de Los Andes encontraram resultados similares. Em uma população de 3.343 indivíduos de ambos os sexos de 17 estados, a soroprevalência foi de 10,7%, sendo que nos menores de 10 anos foi de 6,9%³. Os resultados acima contrariam o que foi relatado pelo Programa de Controle da DC para o ano de 2011, que, em uma população de 5.451 pessoas de 16 estados, encontrou uma prevalência de 3,69%, e de 1,85% para a faixa etária de menores de 10 anos⁴.

A diferença entre os resultados do Programa Nacional de Controle da DC em 2011, os de nosso estudo e o de Añez demonstra a necessidade de se realizar um estudo nacional para determinar a prevalência real e a atual situação da doença de Chagas no país. Esse trabalho deve ser feito em conjunto pelo Ministério da Saúde e pelas universidades. ◦

¹Alberto Ache. Interrupting Chagas Disease Transmission in Venezuela. Rev Inst Med Trop S Paulo 2.001; 43(1): 37-43

²Herrera L (2014). *Trypanosoma cruzi*, the Causal Agent of Chagas Disease: Boundaries Between Wild and Domestic Cycles in Venezuela. Front Public Health 2: 259. doi: 10.3389/fpubh.2014.00259

³Añez N, Crisante G, Rojas A et al (2020). Update on Chagas disease in Venezuela During the Period 2003-2018. A Review. Acta Tropica. 203: 105310

⁴Benítez JA, Araujo B, Contreras KW et al (2013). Urban Outbreak of Acute Orally Acquired Chagas Disease in Táchira, Venezuela. J Infect Dev Ctries. 7(8): 638-41

Manifesto de Bogotá: seis compromissos para a eliminação da doença de Chagas como problema de saúde pública

Diogo Galvão (DNDi) e **Javier Sancho** (Coalizão Chagas)

Desde 2018, a Coalizão Global da Doença de Chagas e a Plataforma Chagas pactuam um arcabouço de compromissos dentro do qual seus parceiros, aliados e instituições públicas e privadas podem contribuir para que o objetivo de eliminação da doença de Chagas como problema de saúde pública seja alcançado. Depois do primeiro documento, aprovado em Santa Cruz de la Sierra, na Bolívia, foram analisados alguns dos avanços feitos em nível global, como a aprovação do Dia Mundial da Doença de Chagas e o surgimento de novas iniciativas para o controle da transmissão congênita. Assim, em 23 de setembro de 2022, em Bogotá, na Colômbia, durante a reunião da Plataforma Chagas, foi aprovado um novo documento, o Manifesto de Bogotá, reunindo os compromissos mais importantes neste momento e nesta década.

Em suma, o Manifesto de Bogotá convoca governos e organizações a redobrar seus esforços em seis áreas prioritárias:

1. Acesso a cuidados de saúde integrais por meio de uma descentralização dos serviços, para que cheguem mais perto da população afetada. Isso é possível, por exemplo, com a aplicação de algoritmos simplificados de diagnóstico e a implementação sistemática de triagem em mulheres em idade reprodutiva, grávidas e bebês. Desse modo, o objetivo não é apenas interromper a transmissão congênita, mas garantir a detecção e o tratamento precoce de todos os casos nas comunidades afetadas.
2. Fomentar o investimento em P&D de novas ferramentas de diagnóstico e terapêuticas, assim como para facilitar o acesso às ferramentas mais modernas.
3. Aprimorar os sistemas de notificação obrigatória de casos e suas complicações clínicas.
4. Aprimorar o acesso a ferramentas de capacitação e consulta para as equipes de saúde e as pessoas afetadas pela doença.
5. Estimular a articulação de todos os atores envolvidos nas rotas de atendimento e garantir a participação das pessoas afetadas e suas associações no desenho e na implementação de estratégias.
6. Continuar apoiando as ações de visibilidade ligadas ao Dia Mundial da Doença de Chagas.

Convidamos todos a se juntarem a nós e assumirem esses compromissos para a promoção dos objetivos de erradicação nos níveis nacionais, regionais ou global.

O manifesto está disponível para consultas, adesão e disseminação no site da [Coalizão Global da Doença de Chagas](#). ◦

#VocesDelChagas: processo e protagonistas

Laura Giménez e Leonardo de la Torre (ISGlobal)



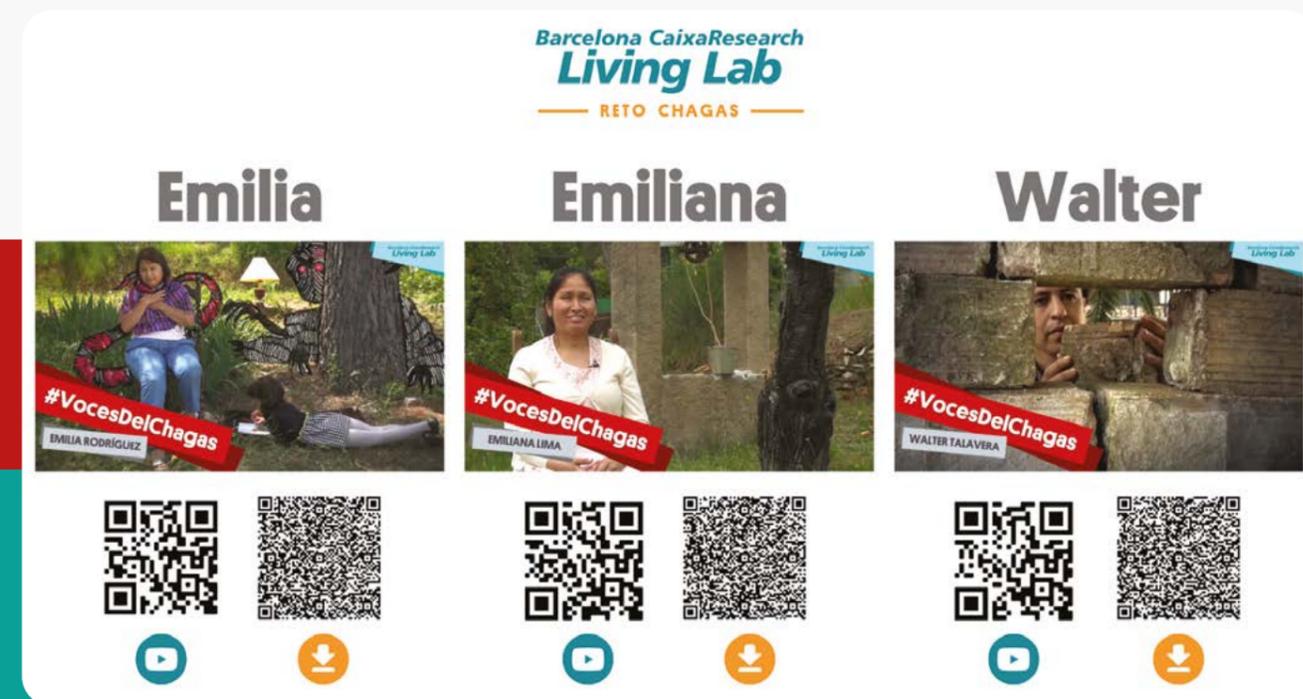
#vocesdelchagas
isglobal.org/vocesdelchagas

Uma comunidade experiente que estava pedindo para participar de uma aventura de impacto: talvez esta tenha sido a chave do processo que levou ao #VocesDelChagas.

Diante das conhecidas barreiras no acesso, nosso convite para o desenvolvimento de propostas teria sido em vão se um grupo diverso de pessoas afetadas pela doença de Chagas e com a intenção clara de participar não tivesse respondido. Tanto no trabalho militante da Associação dos Amigos das Pessoas com Doença de Chagas (ASAPECHA) quanto no projeto anterior, “¡Pasa la voz!”, essas pessoas já tinham demonstrado a capacidade de superar a condição de “pacientes” e se transformar em protagonistas diante do aumento no acesso para doença de Chagas dentro de suas comunidades.

Coordenado com a equipe da Unitat de Salut Internacional Drassanes (Vall d’Hebron-PROSICS), o Living Lab perguntou a esses protagonistas: “como você enfrenta a doença aqui e lá?” As tocantes respostas a essa pergunta, descrevendo diversas práticas aplicadas em Barcelona e no lugar de origem de cada participante, iniciaram o processo que nos levou às seguintes fases, todas abertas à criação conjunta: mapeamento de atores e identificação de necessidades; desenvolvimento de objetivos (agenda); criação conjunta de soluções; implementação e avaliação.

Até o momento, foram realizados oito seminários e muitas reuniões periódicas nas quais continuamos apoiando e redirecionando o processo. Outra palavra-chave? Validação. Em todos os seminários, houve acordo depois que se demonstrou que todas as ideias eram realmente ouvidas.



Barcelona CaixaResearch
Living Lab
— RETO CHAGAS —

Emilia
EMILIA RODRIGUEZ

Emiliana
EMILIANA LIMA

Walter
WALTER TALAVERA

A partir de sua experiência, os participantes se consideraram capazes de criar em conjunto materiais para comunicação, eliminação do estigma e sensibilização do público sobre a doença de Chagas. Assim, eles se dispuseram a selecionar testemunhos que pudessem ser compartilhados com naturalidade “aqui e lá” por meio das redes sociais.

As histórias de Emiliana, Emilia e Walter foram escolhidas por seu potencial para abordar os seguintes elementos: a) o mito da deficiência, a migração e a agência para vencer a transmissão vertical; b) o medo e sua transformação pelo acompanhamento e pela informação; e c) a “tarefa pendente” de superação do muro do silêncio.

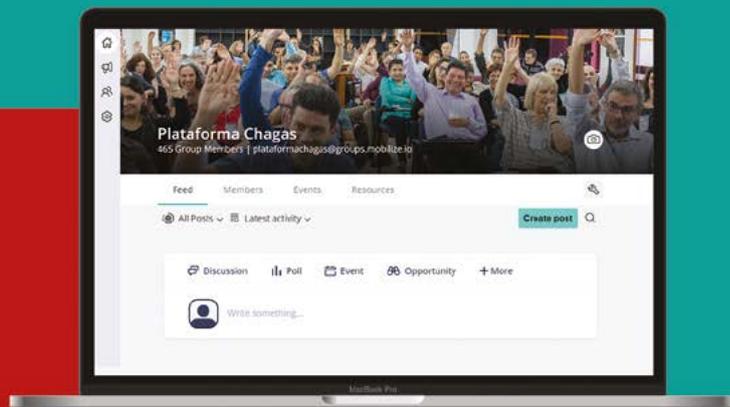
Os vídeos foram produzidos profissionalmente pela produtora Pequenos Dibujos Animados (PDA) e acabaram se transformando nos pilares da campanha #VocesDelChagas, nome escolhido após a primeira exibição do material.

A participação comunitária não terminou com a produção: os protagonistas também promoveram a disseminação da campanha em diversos contextos e fóruns. Na fase final, fizemos uma pesquisa de avaliação das realizações da campanha com base em um protocolo aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Clínico de Barcelona.

Os critérios de avaliação não vêm de uma equipe formada apenas por funcionários de um centro de pesquisa. Mantendo a coerência com o espírito do #VocesDelChagas, foi proposto que a avaliação do impacto fosse realizada em função dos objetivos que, desde o começo, levaram à concordância de todas as partes envolvidas. Os vídeos são analisados a partir da perspectiva das comunidades em risco, das associações de pessoas afetadas por Chagas e do grupo da sociedade civil que participou de seu processo de criação. ◦

Conheça o novo webfórum da Plataforma Chagas!

Em dezembro de 2022, migramos para um **novo sistema, mais moderno e fácil de usar**



Acesse a plataforma online junto com **especialistas de todo o mundo** para receber e compartilhar **informações sobre pesquisas em doença de Chagas**

O fórum funciona como uma rede social na qual você pode receber as atualizações também via e-mail. Os membros podem interagir e publicar novidades, o que facilita a comunicação entre os colaboradores. Dessa forma, incentivamos o compartilhamento de documentos e artigos científicos, a divulgação de eventos, o debate, o esclarecimento de dúvidas e a conexão com novos contatos.

Faça sua inscrição pelo link ou pelo QR code

bit.ly/3ragnRd



DNDi América Latina

Rua São José, 70, sala 601, Centro
20010-020 Rio de Janeiro, RJ, Brasil
+55 21 2529-0400
www.dndi.org

Sede

15 Chemin Camille-Vidart 1202
Genebra, Suíça
+41 22 906 9230
www.dndi.org

Publicado pela iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas (DNDi)

Conselho editorial

Colin Forsyth
María-Jesús Pinazo
Marina Certo

Curadoria de conteúdo e coordenação científica

Colin Forsyth
Marina Certo

Edição e coordenação de projeto (Comunicação)

Camilla Muniz

Fotos

Erminson Ruiz-Ministério da Saúde da Colômbia
Fundação Mundo Sano
INGEBI-CONICET
ISGlobal
PARACHUTE-HF
Vinicius Berger-DNDi
Xavier Vahed-DNDi

Tradução

Carolina Alfaro

Revisão

Camilla Muniz
Carolina Alfaro
Lítero Traduções

Projeto gráfico e diagramação

Alerta!design