



NOVOS REGIMES DE BENZNIDAZOL: ESPERANÇA DE TRATAMENTOS MAIS CURTOS, SEGUROS E EFICAZES PARA A DOENÇA DE CHAGAS

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 500 profissionais de 23 países endêmicos e não endêmicos.

A pandemia de COVID-19 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.

Mesmo diante a um dos momentos mais difíceis da história para a saúde global, o crescente 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, ainda na pandemia

Sergio Sosa-Estani, DNDi



Escrevemos este texto após mais de um ano vivendo uma das maiores pandemias já enfrentadas pela humanidade. Já são mais de 130 milhões de pessoas infectadas pelo novo coronavírus em todo o mundo e quase quatro milhões de mortes¹. Apesar das incertezas que ainda existem, aprendemos muito sobre o gerenciamento e mitigação da doença, e o desenvolvimento de vacinas e outras ferramentas-chave foram alcançadas em tempo recorde.

A doença de Chagas e a COVID-19 têm uma sobreposição epidemiológica na América Latina, mas também em qualquer lugar do mundo onde exista uma pessoa afetada pela doença de Chagas. Essa pandemia também representa uma nova barreira ao causar a redução do atendimento da doença de Chagas nos sistemas de saúde, com mudanças nas prioridades e nos investimentos de sistemas governamentais e agências de fomento para intervenção e pesquisa. Nós, da comunidade científica, temos a capacidade e a obrigação de alavancar as lições aprendidas e aplicar com mais intensidade novas formas de trabalho colaborativo para acelerar a obtenção, por meio de pesquisas, das soluções necessárias para otimizar o acesso ao diagnóstico e tratamento das mais de seis milhões de pessoas afetadas.

Há um consenso de que simplificar o roteiro de atendimento através da pesquisa é ainda mais relevante nos tempos de COVID. Por exemplo, um diagnóstico mais rápido, com menos visitas a um centro de saúde, e a descentralização do diagnóstico e tratamento ao nível primário de atendimento podem não apenas aliviar o sistema de saúde (níveis secundários e terciários) como também reduzir a exposição de pessoas, pacientes e profissionais de saúde à COVID-19.

Por fim, enquanto a pesquisa busca melhores soluções, as ferramentas já validadas devem ser aplicadas de forma mais eficiente, empregando modelos de articulação que otimizem a oportunidade e a cobertura.

É fundamental e necessário integrar o cuidado de doenças negligenciadas, como a doença de Chagas, ao contexto da pandemia de COVID-19, mantendo e otimizando investimentos que permitam a pesquisa, validação e implementação de ações padronizadas que alcancem a prevenção e o cuidado das pessoas afetadas com oportunidade e qualidade. o

¹<https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>

Gerenciamento de ensaios clínicos durante a pandemia: experiências e lições aprendidas a partir da doença de Chagas e das leishmanioses

Marina Certo e Colin Forsyth, DNDi

A pandemia de COVID-19 está produzindo impactos profundos em nossa sociedade. Ao mesmo tempo em que os ensaios clínicos na luta contra o coronavírus Sars-CoV-2 aceleraram, outros estudos em fase clínica enfrentam vários desafios no recrutamento, acompanhamento e monitoramento. Em novembro de 2020, a Plataforma Chagas e a redLEISH reuniram pesquisadores na oficina “Gerenciamento de ensaios clínicos durante a pandemia: experiências e passos a serem seguidos a partir da leishmaniose e a doença de Chagas” para trocar experiências e soluções para os desafios enfrentados pelos estudos que já estão em andamento (no caso da doença de Chagas, os ensaios BETTY, TESEO e MULTIBENZ) e que também podem ser úteis para os estudos na fase de planejamento.

Os pesquisadores destas plataformas se reuniram durante todo o ano de 2020 de forma sistemática para elaborar planos de gestão de riscos, avaliando a situação de acordo com cada local e cada caso. Considerando a necessidade de distanciamento social, o perigo de contaminação do paciente quando vai ao centro de pesquisa precisava ser avaliado. A maioria dos estudos teve que interromper o recrutamento e consultas por alguns meses, retomando-os de forma gradual no final de 2020. Houve casos de pacientes que já tomavam a medicação e não puderam ser avaliados, sendo por isso descontinuados. Outros estudos conseguiram manter contato com os pacientes recrutados durante os meses em que permaneceram fechados, apresentando bons resultados. Como os pacientes são avaliados de forma presencial, o processo de consentimento informado também deveria ser feito de forma presencial.

Outro desafio encontrado foi a situação dos estudos multicêntricos, uma vez que as autoridades locais flexibilizam as medidas de isolamento de acordo com a situação epidemiológica

local. Alguns centros reabriam e outros não, e os pesquisadores precisaram ser flexíveis para se adaptarem às diferentes condições. A independência dos centros de triagem é outro ponto importante, considerando-se que as viagens entre os centros foram proibidas, tornando o transporte mais difícil.

Foi recomendada a realização do teste de COVID no recrutamento, embora isso tenha introduzido complicações, com custos elevados e sem a garantia de que o estudo seja refinanciado, somadas aos custos extras relativos à manutenção da equipe médica e compra de EPI. O financiamento será um enorme desafio para muitos estudos, que correm o risco de terem que reduzir os recursos e o tamanho das amostras. Essa é uma preocupação que precisa ser coordenada e organizada para garantir o acompanhamento aos pacientes.

Em algumas situações foi possível fazer o monitoramento remoto, o que incluiu até mesmo a realização de consultas de iniciação, mas nem todos os centros possuem esta infraestrutura e, dependendo do risco envolvido, não há outra solução a não ser implementar consultas presenciais. Estas permitem a descoberta de problemas que não estariam aparentes nas visitas virtuais, mas em alguns casos foi possível implementar uma estratégia híbrida, com menor frequência de encontros presenciais.

Finalmente, o maior risco com a interrupção das atividades de pesquisa em doenças negligenciadas é que muitas vezes o paciente tem urgência em ser atendido e o ensaio é a única maneira de ter acesso ao tratamento. Ainda não sabemos o impacto real da pandemia nas populações atingidas por doenças negligenciadas, mas certamente está sendo um período de muitas barreiras no acesso ao tratamento da doença de Chagas. o

- 02 A PLATAFORMA CHAGAS, AINDA NA PANDEMIA
- 03 GERENCIAMENTO DE ENSAIOS CLÍNICOS DURANTE A PANDEMIA: EXPERIÊNCIAS E LIÇÕES APRENDIDAS A PARTIR DA DOENÇA DE CHAGAS E DAS LEISHMANIOSES
- 04 FIOCRUZ LIDERA PESQUISAS ESTRATÉGICAS PARA IMPLEMENTAÇÃO DO ACESSO À SAÚDE EM DOENÇA DE CHAGAS NA AMÉRICA LATINA
- 05 OS RESULTADOS DO ENSAIO BENDITA E OS PRÓXIMOS PASSOS PARA A AVALIAÇÃO DE NOVOS TRATAMENTOS
- 06 O NOVO ROTEIRO PARA DOENÇAS NEGLIGENCIADAS É REALISTA E VIÁVEL?
- 07 PARASITAS LATENTES NA DOENÇA DE CHAGAS: MITO OU REALIDADE?
- 08 PREVISÃO DA CURA PARASITOLÓGICA EM CRIANÇAS INFECTADAS PELO *TRYPANOSOMA CRUZI* POR MEIO DE UM NOVO ENSAIO SOROLÓGICO MULTIPLEX (MULTI-CRUZI)
- 10 UM ALGORITMO PARA AVALIAR A RESPOSTA APÓS O TRATAMENTO COM MEDICAMENTOS ANTIPARASITÁRIOS PARA A DOENÇA DE CHAGAS CRÔNICA
- 11 A HISTÓRIA DE UM INSETO, UMA FAMÍLIA E UMA DOENÇA NEGLIGENCIADA



Fiocruz lidera pesquisas estratégicas para implementação do acesso à saúde em doença de Chagas na América Latina

Andréa Silvestre de Sousa¹, Alberto Novaes Ramos Jr.², Debbie Vermeij¹ e Fernanda de Souza Nogueira Sardinha Mendes¹

Em meio ao maior desafio sanitário do mundo moderno – a pandemia de COVID-19 –, o 14 de abril de 2021 poderá ser lembrado pela intensa mobilização e visibilidade da doença de Chagas (DC), com eventos e ações marcantes em muitas partes do mundo. Destacamos no cenário brasileiro e latino-americano o lançamento de dois importantes projetos interligados em sua origem e que se desenvolvem como resultado de uma construção coletiva liderada pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) com universidades públicas brasileiras: os projetos IntegraChagas Brasil e CUIDA Chagas.



integra
CHAGAS



CUIDA
CHAGAS

O **IntegraChagas Brasil** é um projeto estratégico demandado e financiado pelo Ministério da Saúde (MS) do Brasil, planejado como piloto para a iniciativa de Unitaid. Tem como objetivo ampliar o acesso à detecção e ao tratamento da DC crônica na atenção primária à saúde (APS), com base nos métodos da pesquisa de implementação, sob coordenação do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) da Fiocruz, em parceria com a Universidade Federal do Ceará (UFC). O produto esperado é a geração de modelos de intervenção que possam ser replicados em outros cenários do país.

Espinosa e Porteirinha (MG), São Desidério (BA), Iguaracy (PE) e São Luis de Montes Belos (GO) foram escolhidos para esta ação pioneira de integração de atenção e vigilância para pessoas com DC crônica. Espera-se detectar 6.000 pessoas entre adultos e crianças com potencial diagnóstico para DC. Ações de mobilização social já estão sendo articuladas, o que incluiu o apoio à formação da Associação Goiana

dos Portadores da Doença de Chagas, a mais nova associação no Brasil. O projeto será uma oportunidade histórica para o fortalecimento das ações de controle da DC no Brasil e do Sistema Único de Saúde (SUS).

Já o **Projeto CUIDA Chagas**, Comunidades Unidas para Inovação, Desenvolvimento e Atenção para Doença de Chagas, é uma iniciativa financiada por Unitaid, com cofinanciamento do MS do Brasil e apoio técnico da OMS e a OPAS, além de ativa participação da sociedade civil através da FINDECHAGAS. Coordenado pela Fiocruz em associação com a sua fundação de apoio (Fiotec), o CUIDA Chagas tem como parceiros o Instituto Nacional de Laboratorios de Salud (INLASA), da Bolívia, o Instituto Nacional de Salud (INS), da Colômbia, e o Servicio Nacional de Erradicación del Paludismo (SENEPA), do Paraguai, além da organização não governamental Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND). DNDi e NHR Brasil atuam como instituições colaboradoras.

O objetivo geral do CUIDA Chagas é contribuir para a eliminação da transmissão congênita da DC, ampliando e melhorando o acesso ao diagnóstico, tratamento e atenção integral, por meio de abordagens inovadoras e sustentáveis na Bolívia, Brasil, Colômbia e Paraguai. O protocolo de implementação ocorrerá em 32 territórios nos quatro países, pela ação estratégica integral de “diagnosticar, tratar e cuidar”. Estima-se avaliar 234.000 mulheres em idade fértil, seus bebês, crianças e contatos domiciliares de forma ativa, sistemática e integrada aos sistemas locais de saúde. Na inovação, novos algoritmos diagnósticos da DC crônica baseados em testes rápidos serão validados e um novo esquema terapêutico com tratamento curto de BZN será testado por ensaio clínico de Fase III.

A Fiocruz reitera sua responsabilidade e compromisso histórico ao assumir a liderança destas pesquisas. Estes projetos abrem um espaço fértil e colaborativo que poderá contribuir como exemplo para ações transformadoras no setor de saúde diante das críticas realidades sociais ainda existentes na América Latina. ◦

Os resultados do ensaio BENDITA e os próximos passos para a avaliação de novos tratamentos

Tayná Marques, Colin Forsyth e Fabiana Barreira, DNDi



Os resultados do ensaio BENDITA foram publicados em abril de 2021 no *Lancet Infectious Diseases*. O ensaio de validação de conceito de Fase II, duplo-cego e duplo-placebo, patrocinado pela DNDi e realizado em vários centros no âmbito da Plataforma Boliviana para o Tratamento Integral da doença de Chagas, que é apoiada pela Fundação Ciência e Estudos Aplicados para o Desenvolvimento em Saúde e Meio Ambiente (CEADES) e pelo Instituto de Saúde Global de Barcelona (ISGlobal), avaliou tratamentos mais curtos e intermitentes com benznidazol (BZN), tanto como terapia única quanto em combinação com fosruvconazol (E1224), em 210 participantes com a forma crônica e indeterminada da doença de Chagas. Os participantes foram organizados de maneira aleatória em sete grupos: 300 mg do BZN diariamente por 2, 4 ou 8 semanas; 150 mg de BZN diariamente por 4 semanas, como monoterapia ou em combinação com fosruvconazol; 300 mg de BZN semanalmente com fosruvconazol por 8 semanas; ou placebo. O ponto final primário era a eliminação parasitológica sustentada quando do acompanhamento aos 6 meses e a incidência/gravidade dos eventos adversos, incluindo eventos adversos graves e que causassem a descontinuação do tratamento. O acompanhamento foi estendido para 12 meses.

Em todos os braços do tratamento, a eficácia medida pela eliminação parasitológica sustentada ultrapassou ou foi alta aos 6 meses (83–89%) na população com intenção de tratamento, com pequena queda aos 12 meses (78–89%). No geral, houve 15 eventos adversos que levaram à descontinuação permanente do tratamento, mas não houve eventos sérios ou graves ou que causassem a descontinuação do tratamento no grupo que recebeu 300 mg de benznidazol diariamente por 2 semanas. Este resultado é muito animador, já que a redução do tratamento dos atuais 60 dias para 2 semanas, com a redução concomitante dos efeitos colaterais, tornaria mais

fácil a adesão dos pacientes e simplificaria o gerenciamento clínico para as equipes de saúde.

Desde meados de 2020, a DNDi, junto com os parceiros Fundação Mundo Sano e ELEA-Phoenix, vem conduzindo o desenvolvimento de um novo estudo para confirmar os resultados promissores do braço de 300 mg diários por 2 semanas do BENDITA. O NuestroBen (Novo Esquema para Tratamento com Benznidazol), um ensaio de Fase III aberto, de não inferioridade, prospectivo e controlado, tem por objetivo confirmar a eficácia e segurança de um tratamento de 300 mg diários por 2 semanas com benznidazol em pacientes adultos que vivem com a fase crônica da doença de Chagas e que não apresentam evidência de patologia, em comparação ao tratamento padrão atual (de 8 semanas) baseado em controles históricos. O ensaio ocorrerá em seis centros na Argentina. Todas as autorizações já foram obtidas e o recrutamento está previsto para começar em junho de 2021. A estimativa para a duração total do ensaio é de 21 meses.

Estudos em andamento enfatizarão outras questões, como por exemplo se o efeito antiparasitário observado no Bendita previne a transmissão congênita. Informações importantes serão fornecidas por vários ensaios que já estão em andamento ou estão em planejamento, incluindo o TESEO, que está sendo conduzido na Bolívia, o BETTY (descrito na edição de 2020 do boletim) e o Projeto CUIDA Chagas (abordado nesta edição), liderado pela Fundação Oswaldo Cruz em consórcio com a FIND e o Ministérios da Saúde do Brasil, Bolívia e Colômbia e em colaboração com a DNDi. Mais pesquisas serão necessárias para avaliar se os outros benefícios clínicos do tratamento padrão atual, como a redução das taxas de insuficiência cardíaca e mortalidade observadas nos pacientes tratados em vários estudos longitudinais, ou a cura serológica de infecções agudas, também podem ser obtidas pelos regimes de tratamento alternativos. ◦

¹Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Brasil

²Universidade Federal do Ceará, Brasil

O Novo Roteiro para Doenças Negligenciadas é realista e viável?

Javier Sancho, Coalizão Chagas

Em 28 de janeiro, a Organização Mundial da Saúde (OMS) lançou o novo Roteiro para Doenças Negligenciadas, com o título: *Acabando com a negligência para atingir os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável*.

Por que é importante?

É um esforço para estabelecer e alcançar metas e objetivos de impacto para prevenção, controle e eliminação de doenças tropicais negligenciadas (DTN) no período de 2021 a 2030. O roteiro, aprovado por todos os países da OMS, está alinhado aos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS). Trata-se de um quadro geral a partir do qual cada país deve desenvolver seu próprio plano e adaptar os objetivos ao contexto local.

Ele se baseia em três pilares para fortalecer a resposta dos programas de saúde às DTN: A. Aceleração da ação dos programas de saúde visando indicadores de impacto. B. Intensificação das abordagens transversais. C. Mudança nos modelos operacionais e na cultura para facilitar a apropriação pelos países e seu empoderamento.

Quais dos objetivos para 2030 merecem destaque?

- 90% menos pessoas precisam de tratamento para DTNs
- 100 países eliminam pelo menos uma DTN
- 2 DTNs erradicadas (dracunculíase e bouba)
- 75% de redução na deficiência associada às DTNs, ajustada por anos de vida (DALYs)

Quais são os objetivos gerais para a doença de Chagas?

A doença de Chagas está no grupo de doenças cujo objetivo até 2030 é a eliminação como um problema de saúde pública (esta definição é importante pois é diferente da erradicação ou eliminação completa). Foram determinadas várias ações críticas para melhorar a resposta dos sistemas e profissionais de saúde. Em números específicos:



- 15 países devem interromper a transmissão até 2030 (por via vetorial, congênita, transfusão e transplante)
- 75% da população atingida coberta pelo tratamento antiparasitário

É realista?

Devemos considerar que o roteiro foi desenvolvido entre 2018 e 2019, antes do início da pandemia de COVID-19. Não sabemos se todos os programas e subprogramas ligados à doença de Chagas conhecem bem o roteiro. De qualquer forma, os programas e sistemas de saúde do mundo também não usufruem das mesmas condições que tinham à época. Outra questão importante é a necessidade de se desenvolver um plano de revisão e captação dos recursos necessários em cada país para a viabilização do plano.

O que os países devem fazer?

Estudar o roteiro e determinar como adaptá-lo aos seus próprios planos nacionais, com os ajustes necessários. O roteiro estabelece vários períodos de revisão, e o primeiro ocorrerá em 2023. A participação ativa dos países endêmicos da doença de Chagas será crucial. Seria bom que os países o discutissem em conjunto com as organizações que lutam contra a doença e com grupos de pessoas afetadas. É sempre melhor ter um plano que conte com o maior consenso global. ◦

Parasitas latentes na doença de Chagas: mito ou realidade?

Fanny Escudié (DNDi), Eric Chatelain (DNDi) e John Kelly (London School of Hygiene and Tropical Medicine)

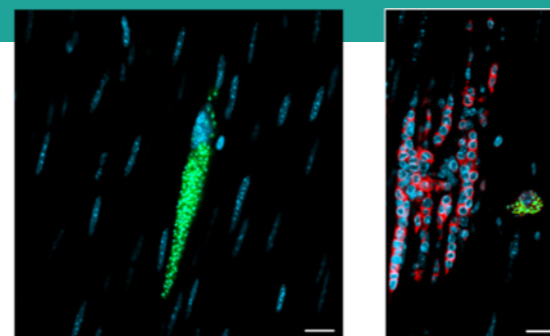
A latência ou inatividade de uma doença é um fenômeno comum, mediado por uma variedade de mecanismos que contribuem para o surgimento de infecções de longo prazo por agentes patogênicos ou cânceres. Os termos “persistente”, “inativo” e “metabolicamente inerte” são usados, muitas vezes como sinônimos, na descrição de agentes ou células patogênicas em um estado que apresenta diversas características, como a falta de qualquer atividade celular mensurável ou tipos diferentes de retardo no crescimento. O fenótipo “persistente” não está relacionado à aquisição de mutações específicas; pode surgir de maneira estocástica ou em resposta a mudanças ambientais (por exemplo, a ausência de nutrientes ou a resposta imunológica do hospedeiro), é reversível e muitas vezes associado ao insucesso do tratamento, sendo o exemplo mais estudado a tolerância a antibióticos.

A doença de Chagas (DC) é causada pelo cinetoplasto *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) e afeta mais de seis milhões de pessoas no mundo, principalmente na América Latina. Os únicos tratamentos disponíveis atualmente são dois medicamentos nitro-heterocíclicos antigos, ambos com perfis de segurança inadequados e de eficácia questionável. Embora haja várias hipóteses para o insucesso dos tratamentos em pacientes com DC (por exemplo, o modo de ação e a distribuição dos medicamentos, o perfil genético do hospedeiro ou a biologia dos parasitas), tem sido comum descrever a inatividade ou restrições na reprodução do *T. cruzi* como o mecanismo que explica a sobrevivência duradoura do parasita e os resultados clínicos após o tratamento. Neste contexto, foi encontrada *in vitro* uma forma não proliferativa do *T. cruzi* que é resistente ao tratamento com o medicamento de linha de frente, benznidazol. Os resultados devem ser interpretados com cautela, já que os reagentes usados nesse estudo, como CellTrace Violet ou EdU, podem inibir a proliferação dos parasitas. Estudos recentes revelaram a complexidade dos ciclos de replicação e diferenciação dos parasitas (por exemplo, a replicação intracelular do *T.*

cruzi é assíncrona dentro de células hospedeiras individuais) e confirmaram a existência *in vivo* de parasitas com morfologias atípicas. Células infectadas com parasitas em uma variedade de estados metabólicos (possivelmente incluindo a latência) podem apresentar heterogeneidade em termos da suscetibilidade aos medicamentos; além disso, já se mostrou que a proliferação de parasitas pode variar durante a infecção – a reprodução de parasitas parece ser mais lenta no estágio crônico da infecção e é independente do tipo de tecido. Finalmente, durante a fase crônica, os principais locais de infecção pelo *T. cruzi* em camundongos são o trato gastrointestinal (os miócitos dos músculos lisos no cólon e estômago) e a pele, sendo que a propensão a persistir nos músculos estriados depende da cepa.

As lacunas em nosso conhecimento da biologia do *T. cruzi*, especialmente dos processos mecânicos associados à persistência do parasita, têm criado obstáculos ao progresso no desenvolvimento de melhores tratamentos para a DC. A caracterização molecular e fenotípica das populações de parasitas *T. cruzi*, feita com tecnologias avançadas como o sequenciamento de RNA de células únicas e a imagiologia tecidual e de alto conteúdo, é essencial para o desenvolvimento de estudos apropriados e a sustentação de novos paradigmas para a descoberta de medicamentos. De fato, até o momento, não há resposta satisfatória para a pergunta: os *T. cruzi* latentes e persistentes estão incluídos no espectro da taxa de crescimento, que vai de parasitas que se reproduzem rapidamente àqueles que se reproduzem muito devagar, incluindo assim a latência temporária, ou representam um fenótipo específico que faz parte do ciclo de vida do parasita (assim como no *Plasmodium falciparum* ou *Toxoplasma gondii*)?

Em vista da escassez de recursos para o desenvolvimento de medicamentos contra a DC, a máxima “Vamos compartilhar conhecimentos, não latência” continua importantíssima para a comunidade de pesquisa em doença de Chagas. ◦



O trato GI é um local importante para a persistência de parasitas durante as infecções crônicas pelo *Trypanosoma cruzi* em camundongos. As imagens mostram miócitos dos músculos lisos do cólon infectados por parasitas. Os amastigotos intracelulares são verdes; a coloração DAPI (azul) identifica os núcleos das células hospedeiras. Na imagem à direita, houve uma resposta imunológica robusta caracterizada pelo aparecimento de muitas células T no local da infecção (colorizadas de vermelho; anti-CD3). O “ninho” do parasita na imagem à esquerda parece ser invisível para o sistema imunológico. Não se conhecem as razões dessa resposta diferenciada, a qual torna possível a persistência do parasita.

Previsão da cura parasitológica em crianças infectadas pelo *Trypanosoma cruzi* por meio de um novo ensaio sorológico multiplex (Multi-Cruzi)

Maan Zrein, infYnity-biomarkers
Jaime Altcheh, Hospital de Niños Dr. R. Gutiérrez
Eric Chatelain, DNDi

A doença de Chagas (DC) atinge mais de seis milhões de pessoas no mundo. Carlos Chagas descobriu que a doença é causada pelo parasita *Trypanosoma cruzi* há mais de 100 anos. Graças à introdução de testes sorológicos de triagem na década de 1940, foi possível demonstrar que as infecções pelo *T. cruzi* na América Latina eram comuns. Apesar destas descobertas importantes e das iniciativas multinacionais em curso, os pacientes ainda não têm acesso a tratamentos com medicamentos adequados. Além disso, o aconselhamento adequado dos pacientes após o tratamento ainda é uma dificuldade. Atualmente, o consenso a respeito da cura parasitológica é monitorar a conversão da sorologia de positiva para negativa. No entanto, pode levar anos ou até décadas para se determinar a soroconversão em adultos com os testes padrão, o que dificulta a avaliação da eficácia do tratamento dentro do cenário convencional de ensaios clínicos. Uma das maiores prioridades é o desenvolvimento de um teste que possa avaliar a cura parasitológica em tempo hábil.

Usando um novo imunoenensaio multiplex Multi-Cruzi, a DNDi, a InfYnity Biomarkers (França) e o serviço de Parasitologia do Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (Buenos Aires, Argentina) mostraram que o ensaio Multi-Cruzi ELISA oferece mais clareza sobre a cura parasitológica em crianças infectadas pelo *T. cruzi* (*Lancet Infectious Diseases*: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30729-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30729-5)). Para este estudo foram examinados bebês e crianças infectados pelo *T. cruzi*. A vantagem do estudo da sorologia nesta população é que as crianças se tornam soronegativas mais rápido do que os adultos. Assim, pudemos observar na sorologia a cinética do declínio dos anticorpos e o possível efeito do tratamento. Mostramos que o Multi-Cruzi ELISA, graças à sua natureza multiparamétrica (15 parâmetros diferentes), fornece informações sorológicas precisas (os dados a seguir mostram uma mudança discreta, porém mensurável, na assinatura sorológica, alterações que não são detectadas por imunoenaios convencionais). Combinado a um algoritmo matemático, o ensaio Multi-Cruzi é capaz de prever a cura parasitológica em crianças infectadas pelo *T. cruzi* bem mais cedo do que os ensaios



ELISA convencionais. O teste utiliza o conceito de “assinaturas sorológicas” e pode vir a representar uma mudança paradigmática na previsão de desfechos sorológicos após o tratamento de indivíduos infectados pelo *T. cruzi*.

Com base nesses resultados, nosso novo objetivo é fazer a transposição do modelo preditivo aplicando-o e refinando-o para adultos, abrindo caminho para esta estratégia original de monitoramento pós-tratamento da eliminação do parasita. Estamos

procurando amostras clínicas bem caracterizadas de estudos retrospectivos de acompanhamento. Como parte do programa da DNDi de identificação/validação/pesquisa de biomarcadores, estamos em contato com a Plataforma Chagas e toda a comunidade clínica e diagnóstica ligada à doença de Chagas para acessar e testar amostras de pacientes usando o ensaio Multi-Cruzi e o algoritmo de interpretação que desenvolvemos. O ensaio Multi-Cruzi será usado no laboratório de J. Altcheh a partir do 2º trimestre de 2021. Se o ensaio confirmar uma economia significativa de tempo em comparação ao método de referência es-

tabelecido, poderá ser incluído nos protocolos de ensaios clínicos de avaliação de medicamentos em andamento e futuros.

Estamos explorando em paralelo o uso do ensaio Multi-Cruzi em animais de laboratório infectados experimentalmente e analisando se a eliminação de parasitas avaliada por bioluminescência e PCR está associada a uma diminuição da assinatura sorológica. Se os resultados forem positivos, poderíamos fazer a ponte entre ensaios pré-clínicos e clínicos de novos fármacos para a DC e melhorar o valor translacional do modelo experimental da doença. ○

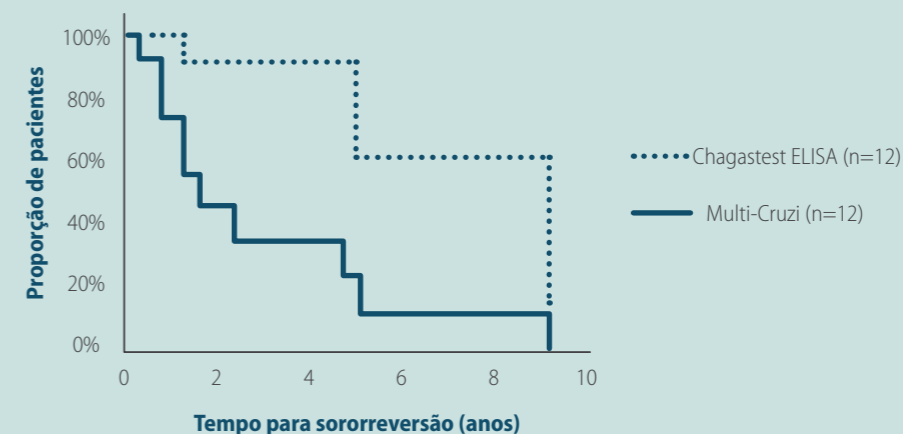
Evolução do padrão sorológico durante o acompanhamento de uma criança tratada

Paciente 1290; idade no tratamento: 1 ano e 8 meses; data de início do tratamento: 19/12/2011



Declínio de anticorpos após o tratamento

Tempo para sororreversão/predição de sororreversão em crianças tratadas para *T. cruzi* monitoradas com Chagastest e Multi-Cruzi



Crianças tratadas com entre 1 e 2 anos de idade

Um algoritmo para avaliar a resposta após o tratamento com medicamentos antiparasitários para a doença de Chagas crônica

Yanina Sguassero, Centro Rosarino de Estudios Perinatales - CREP
Cristina Cuesta, Facultad de Ciencias Económicas y Estadística - UNR

Sorologia	PCR	Interpretação	Protocolo
POS	POS	INSUCESSO TERAPÊUTICO	Novo tratamento*
POS	NEG	Provável (sucesso/insucesso)	Controle anual
NEG	POS	Repetir a sorologia e o PCR em uma semana	De acordo com o novo controle
DISC	NEG	Sucesso provável	Controle anual
NEG	NEG	SUCESSO TERAPÊUTICO	Controle anual (3 anos consecutivos)

Sorologia
POS = Reativo
NEG = Não reativo

PCR
POS = DNA detectado
NEG = DNA não detectado

* Seleção de medicamento antiparasitário de acordo com a avaliação da adesão.

Como parte da XXXI Reunião Anual da Sociedade Argentina de Protozoologia, a Plataforma de Pesquisa Clínica em Doença de Chagas-DNDi organizou uma oficina de trabalho para a construção de uma ferramenta que facilite o processo de tomada de decisão, no nível dos serviços de saúde, para a avaliação da resposta ao tratamento antiparasitário em pessoas com doença de Chagas crônica. Os eixos temáticos abordados, as evidências utilizadas e as conclusões da oficina são resumidas a seguir.

A Organização Mundial da Saúde recomenda o tratamento etiológico com fármacos tripanocidas (benznidazol e nifurtimox) para pessoas com a doença de Chagas crônica. Os tripanocidas são indicados para que a pessoa tenha bem-estar e permaneça no mesmo estágio clínico em que estava no momento do tratamento. Há uma maior probabilidade de se demonstrar a “cura” (o desaparecimento de anticorpos contra o *T. cruzi*) quanto mais baixa for a idade do paciente no início do tratamento e maior o tempo decorrido entre o tratamento e o controle. A probabilidade de se demonstrar o “insucesso” (a detecção de DNA parasitário circulante) aumenta quando a frequência de testes de PCR realizados é maior.

As categorias de resposta ao tratamento foram propostas com base nos resultados dos testes sorológicos e de biologia molecular, além da interpretação à luz da incerteza inerente e dos protocolos associados.

Em seguida, essas mesmas categorias de resposta foram preenchidas utilizando-se os resultados de ELISA e PCR em populações pediátrica (a partir de 12 meses de idade) e adulta (> 19 anos) tratadas com benznidazol e nifurtimox, extraídos de uma revisão

sistemática com meta-análise de dados de indivíduos participantes em cinco países (Argentina, Bolívia, Brasil, Chile e Paraguai).

Com base nas categorias consideradas e levando em conta tanto as experiências pessoais quanto as evidências disponíveis, os participantes da oficina trabalharam em grupos para rascunhar à mão um fluxograma que incluísse os passos a serem seguidos durante o acompanhamento de pessoas com doença de Chagas crônica após o tratamento.

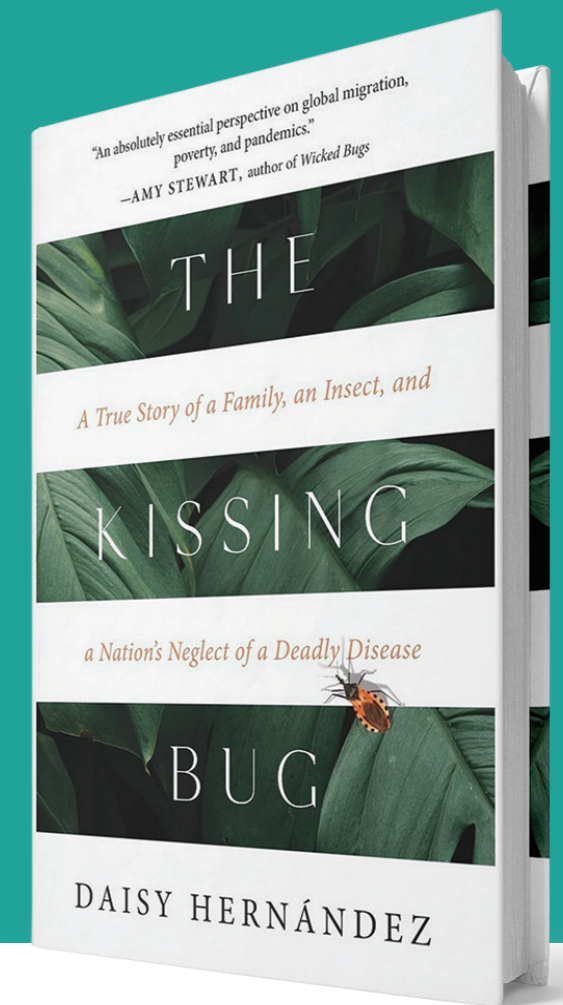
Destacam-se as seguintes conclusões da oficina:

- Sugeriu-se a diferenciação entre áreas endêmicas e não endêmicas, especialmente nos casos duvidosos em que os exames laboratoriais devam ser repetidos.
- A faixa etária de 1 a 19 anos foi considerada muito ampla, sendo as categorias de <2, 2-12 e >12 anos mais ajustadas a um padrão de resposta, pois, por exemplo, as crianças do último grupo teriam uma resposta semelhante à dos adultos tratados.
- O valor do PCR foi destacado por expressar os resultados qualitativamente (detectável ou positivo, ou não detectável ou negativo), sendo considerados suficientes para a prática clínica.
- Discutiui-se a viabilidade do uso dos resultados de dois testes sorológicos e um teste molecular em paralelo e a elaboração de um algoritmo clínico provisório, que já está em desenvolvimento, para a criação de uma árvore de decisão (estatística inferencial). ◦

A história de um inseto, uma família e uma doença negligenciada

Daisy Hernández¹

Abaixo está um trecho do novo livro de Daisy Hernandez, autora premiada cuja família foi afetada pela doença de Chagas.



Quando o coração o incomodou pela primeira vez, Carlos tinha 15 anos. Ele não sabia que era o coração. A única coisa que sabia é que sentia vontade de chorar e queria ficar sozinho, o que era estranho. Tinha uma família grande. Adorava conviver com os pais, irmãos e irmãs. Viviam em uma área rural da América Central, em uma casa de um quarto feita de palha que os protegia do sol escaldante. Seu pai era agricultor e sua mãe, *Mamá Tila*, criava as galinhas, limpava a casa, fazia a comida e cuidava das crianças. A guerra civil já durava cinco anos (os esquadrões da morte e o assassinato de quatro americanos, incluindo três freiras, já eram conhecidos), mas naquele dia, sozinho nas margens do rio, Carlos não foi chorar por causa da guerra.

Tinha sido uma criança feliz e não sabia por que andava se sentindo triste, com o coração batendo furioso no peito de vez em quando, como um pássaro enjaulado. Não queria contar para a

mãe sobre seu coração ou a tristeza. Algumas vezes, *Mamá Tila* vinha falar com ele, mas não conseguia se concentrar no que ela dizia e ela pensou que ele estava lhe faltando ao respeito. O pai também notou. Carlos não queria trabalhar na lavoura. Só queria ficar deitado. O pai conversou com ele e, quando isso não foi suficiente, bateu nele. Mas isso também não deu resultado. Os irmãos tentaram argumentar com ele. Nada dava certo. Carlos foi ao rio e chorou. Pensou: deve ser por causa da adolescência.

E depois começou a cair.

Quando tinha dezenove anos, um dia saiu para caminhar e caiu de cara no chão. O coração batia incontrolavelmente nas costelas. O que estava acontecendo com ele? Onde morava na América Central, um médico era um artigo de luxo. Ele se levantou e continuou andando. >>

¹A jornalista americana Daisy Hernández escreveu um livro sobre a doença de Chagas que foi publicado em 1º de junho de 2021. *The Kissing Bug: A True Story of an Insect, a Family and a Nation's Neglect of a Deadly Disease (Tin House)* documenta a história de como a doença de Chagas afetou a família da autora e o que ela aprendeu sobre o impacto da doença em famílias nos Estados Unidos. Para saber mais sobre seu trabalho, visite www.daisyhernandez.com. Reproduzimos aqui, reproduzimos um trecho do livro que conta a história de um paciente, em tradução livre.

Falando com Carlos, me lembrei daquele conselho antigo: “Ouça seu coração”. Mas ninguém diz que o coração tem sua própria língua, com sintaxe e vocabulário únicos. Ouça seu coração, mas ninguém ensina que o coração grita por socorro nos deixando exaustos, sobrecarregando nossos pulmões e causando fadiga ainda na adolescência.

...

A palavra que Carlos mais usou quando conversou comigo foi *dañado*, ou danificado. Ele a ouviu de vários médicos ao longo de três décadas.

Disse em espanhol, “Foi aí que descobriram que meu coração estava danificado”. Tinha vinte anos e havia colapsado no hospital ao visitar a mãe. Um ano depois, o médico lhe explicou que a insuficiência cardíaca era tão séria que Carlos precisaria de um marca-passos. O primeiro. Dois marca-passos e mais de vinte anos depois, iria precisar da *máquina*, o DAVE. “O coração estava muito danificado”, ele me explicou. “O marca-passos já não era suficiente”.

Durante quase toda a vida, Carlos não sabia que tinha a doença de Chagas. Em 2011, aos 42 anos, estava usando o segundo marca-passos quando imigrou para New Jersey e se tornou pai. No ano seguinte, depois de se separar da mãe de seu filho, mudou-se para Boston, onde seu irmão Elias havia conseguido emprego em uma fábrica de refrigerantes. Carlos planejava recomeçar a vida por lá depois da separação, mas de noite, quando tentava dormir, sentia como se estivesse embaixo d’água, o peito se transformado em um rio, o nível da água subindo. Acordava gritando: “Estou me afogando! Estou me afogando!”

Carlos passou a dormir em uma cadeira para evitar a sensação de afogamento e não acordar Elias, que trabalhava em um

turno noturno e chegava em casa às três da manhã. Mas não dá para dormir sentado por muito tempo. Finalmente, Carlos concordou em ir à emergência do hospital local. Os médicos lhe disseram que o *daño* era extenso demais. Carlos não precisa de outro marca-passos, mas de um coração novo.

Um dos médicos de Boston ficou desconfiado com o coração de Carlos. Deve ter pensado: por que um homem saudável, de 40 anos, sofreria de insuficiência cardíaca terminal? O médico conhecia a doença de Chagas e mostrou a Carlos fotos do inseto triatomíneo, perguntado se havia visto algum quando era criança. Carlos assentiu. Sim, claro. Estavam por todo lado na casa onde ele cresceu. “Havia um monte de *chinches*”, ele me contou sentado à janela da sala de estar, usando o nome popular do inseto – barbeiro – em seu país natal.

Quando criança, Carlos acordava com picadas nos braços e pernas, provas dos banquetes feitos pelos barbeiros no seu corpo durante a noite. Se tivesse sido tratado com um dos medicamentos existentes para a doença de Chagas quando pequeno, é provável que não precisasse de um transplante de coração décadas mais tarde. Em Boston, quase 30 anos depois de ter sentido uma arritmia cardíaca pela primeira vez, o médico lhe disse que tinha a doença.

Lembrei-me novamente das palavras do médico argentino Jaime Altcheh: “Todo adulto com Chagas é uma criança que não foi tratada.”

Precisando de um transplante de coração e sem poder trabalhar, Carlos se mudou para Maryland com Elias. Dois outros irmãos vivem lá e trabalhavam com construção. Achavam que seria fácil para Elias conseguir emprego. Eles dividiram os custos de um quarto-e-sala e esperariam por um novo coração para Carlos. Tinham certeza de que viria. ◦

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.dndial.org

Sede

15 Chemin Camille-Vidart 1202
Genebra, Suíça
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
Angela Boatwright
DK Lee
Felipe Abondano
João Roberto Ripper
Vinicius Berger

Tradução

Carolina Alfaro

Revisão

Carolina Alfaro
Karla Menezes

Projeto gráfico e diagramação

Alerta!design