



Editorial

É Hora de Tratar a Doença de Chagas!

A doença de Chagas mata silenciosamente. Calcula-se que 14.000 pessoas morrem por causa desta doença a cada ano e muitas sem saber que estavam contaminadas. Nos países da América do Sul e da América Central, onde a doença é endêmica, há de 8 a 15 milhões de pessoas infectadas tendo um significativo impacto socioeconômico e revelando-se a doença parasitária mais importante do continente americano.

O médico brasileiro Carlos Chagas descreveu a doença há mais de 100 anos. Apesar dos avanços não existe ainda um tratamento eficaz para a doença de Chagas. Continua sendo uma das doenças causadas por parasitas cinetoplastidas que recebe menos recursos no mundo todo. Dos 139 milhões de dólares direcionados, em 2008, ao financiamento da pesquisa e do desenvolvimento (P&D) dos parasitas cinetoplastidas, 41,5 % foram dedicados a leishmaniose, 24,8 % à doença do sono e somente 11,2 % à doença de Chagas¹.

É necessário empreender ações e tomar medidas urgentes que possibilitem o diagnóstico e permitam o acesso dos pacientes ao tratamento, além de impulsionar a P&D.

Em 2009, a DNDi e seus parceiros lançaram a campanha: "Acorde Agora. É Hora de Tratar a Doença de Chagas!" com os seguintes objetivos:

- Despertar consciência
- Romper o silêncio que envolve a doença
- Impulsionar a P&D de novas ferramentas para tratar a doença

Como parte desta campanha, a DNDi, Médicos Sem Fronteiras e o Programa de Saúde Pública da Universidade da Califórnia, de Los Angeles (UCLA), decidiram realizar um simpósio sobre a doença de Chagas, em outubro de 2009.

Os participantes chegaram a um consenso sobre a grande necessidade de tomar medidas urgentes e concretas. Também em outubro de 2009, a Organização Panamericana da Saúde (OPAS) adotou a resolução de eliminar as doenças negligenciadas, inclusive a doença de Chagas.

Este é, sem dúvida, um passo muito importante. No entanto, poderia ser reforçado com outras medidas como a inclusão de fundos destinados aos programas de luta contra a doença de Chagas, na iniciativa Global para a Saúde, do governo dos Estados Unidos.

Sem dúvidas, esforços estão sendo realizados. No entanto, é necessário fazer mais para que os pacientes tenham acesso a tratamentos de baixo custo, seguros e eficazes.

DOENÇA DE CHAGAS

Incentivo à P&D para produzir melhores tratamentos

Um dos objetivos da iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas (DNDi) é desenvolver novos e melhores tratamentos para a doença de Chagas. Para isso, inclui em seu portfólio projetos que trazem benefícios, no curto prazo, aos pacientes pediátricos e outros de longo prazo, que poderão beneficiar pacientes em fase crônica.

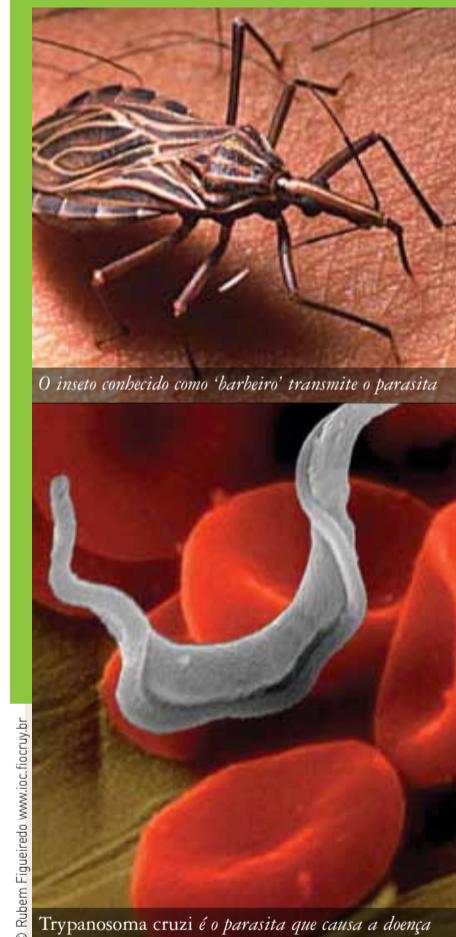
Apesar de ter sido descoberta há mais de 100 anos, pelo médico brasileiro Carlos Chagas, não houve, durante todos esses anos, muitos investimentos em pesquisa e desenvolvimento de um tratamento eficaz. Para responder a esta necessidade médica, a DNDi reuniu fundos de doadores públicos e privados e estabeleceu parcerias com diversas instituições chave, com a finalidade de desenvolver tratamentos para a doença de Chagas.

to das capacidades de investigação clínica atualmente existentes, através de uma plataforma de especialistas que oferece suporte aos ensaios clínicos conduzidos sob padrões de alto nível.

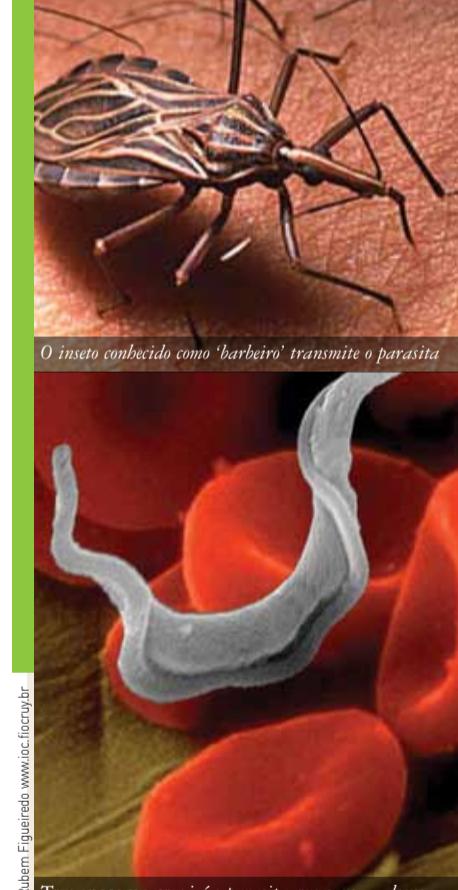
Descoberta de medicamentos

Entre os elementos chave dentro do processo de descoberta de medicamentos, que a DNDi desenvolve, podem ser mencionados os seguintes:

A DOENÇA DE CHAGAS EM RESUMO



© Rubem Figueiredo www.iucr.fiocruz.br



Trypanosoma cruzi é o parasita que causa a doença

A doença de Chagas é causada pelo parasita *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) e é transmitida pelo inseto conhecido com o nome de 'barbeiro'.

A doença tem duas fases: aguda, geralmente assintomática ou não detectável devido aos seus sintomas não específicos, como febre, mal-estar, linfadenopatias (afeta os nódulos linfáticos) e hepatoesplenomegalia (aumento do fígado e do baço) que desaparecem espontaneamente em até seis semanas. Crônica: afeta o coração e o trato gastrointestinal e, se não tratada, pode levar à morte. Na América Central e na América do Sul, entre 8 - 15 milhões de pessoas estão infectadas com a doença de Chagas. Esta doença causa a morte de mais pessoas na região do que qualquer outra doença parasitária, inclusive a malária. Através dos movimentos migratórios a doença de Chagas estendeu-se à Austrália, América do Norte, Japão e Europa.

Preencher as lacunas existentes nos projetos em andamento (pipeline)

A DNDi adotou um conjunto equilibrado de objetivos para constituir o portfólio da doença de Chagas e trata de aperfeiçoar os tratamentos já existentes, mediante o desenvolvimento de novas formulações que se adaptem melhor às necessidades dos pacientes. Para responder às necessidades de curto e médio prazo, a DNDi trabalha em colaboração com diversos pesquisadores para encontrar medicamentos alternativos através da substituição terapêutica. No longo prazo, é preciso desenvolver novas entidades químicas que se adaptem ao perfil do produto alvo. Da mesma forma, a DNDi está dedicada ao fortalecimen-

- Abordagem centrada na obtenção de compostos: acesso a diversos compostos químicos, classes específicas de fármacos e classes de inibidores, assim como também a prospecção de dados através da concretização de parcerias com diversas instituições e laboratórios farmacêuticos.

- Triagem de compostos: para garantir que triagens desenvolvidas em diferentes localidades possam ser comparadas, utilizam-se centros de referência dedicados à triagem onde se desenvolvem procedimentos operacionais padrão para seleção e confirmação de hits (compostos ativos). A limitada produção de metodologias e centros de triagem disponíveis



Isabela Ribeiro
Gerente Sênior de Projetos DNDi, Brasil



Eric Chatelain
Gerente Sênior de Projetos DNDi, Suíça

representou um grande desafio. Numa parceria de vanguarda em desenvolvimento tecnológico, a DNDi e o Instituto Pasteur da Coréia (IPK) desenvolveram uma plataforma de triagem de alto rendimento, com base visual (HTS, sigla em inglês) para o *T. cruzi* de tipo selvagem. Esta plataforma oferece a possibilidade de identificar mais rapidamente séries químicas e compostos ativos promissores que possam se tornar candidatos a medicamentos. Esta é uma tecnologia que já foi desenvolvida com sucesso pela DNDi, no IPK, para a triagem de compostos contra o parasita intracelular *Leishmania*.

- Otimização de séries (a partir da triagem até se tornarem candidatos a medicamentos): No final de 2008, foi constituído um consórcio para a otimização de compostos líderes com o objetivo de enfrentar um processo crítico, interativo e iterativo – Otimização de Compostos Líderes – que permitisse obter uma resposta rápida e tivesse como meta otimizar a eficá-

• • •

(CONTINUA NA PÁGINA 2)

Perfil do Produto Alvo para doença de Chagas

→ Um novo tratamento para adultos e crianças contra as fases aguda e crônica da doença de Chagas

- a prioridade é uma formulação pediátrica
- útil frente às espécies de parasitas de todas as regiões

→ Um perfil com maior segurança que o dos medicamentos existentes

- que idealmente precise de pouco ou nenhum monitoramento

→ Um perfil de eficácia igual ou superior a dos medicamentos existentes

→ Tratamentos mais fáceis de usar

- Idealmente menor de 30 dias
- Uso oral
- preferencialmente uma vez ao dia, e sem internação de pacientes

→ Economicamente Acessível

→ Estável em climas tropicais

•••

cia antiparasitária dos compostos líderes e ao mesmo tempo abordar suas propriedades de Distribuição, Metabolismo e Farmacocinéticas (DMPK) e melhorar sua segurança. Este consórcio está formado por equipes de químicos, farmacêuticos e especialistas em parasitologia e inclui instituições da Austrália – as Universidades de Epichem, Murdoch e Monash – e no Brasil através da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP).

Respondendo às necessidades mais urgentes

Para minimizar os riscos e a duração da P&D, são avaliados compostos que já estão registrados ou que estão em fase de desenvolvimento clínico para outras indicações. Estes compostos têm atividade demonstrada *in vitro* e/ou *in vivo* com relação à doença de Chagas. Durante quase 20 anos, a biosíntese do ergosterol foi reconhecida como um alvo principal para o tratamento contra o *T. cruzi*, mas com informação limitada e resultados inicialmente inconclusivos. Surgiu uma nova geração de triazólicos antifúngicos tão promissores como tratamentos alternativos como os agentes anti-tripanozomiais. Um acordo com a empresa farmacêutica japonesa Eisai permite à DNDi assumir a responsabilidade do desenvolvimento clínico de um desses compostos, uma pro-droga do rucavonazol, denominada E1224 (ver também página 3).

Existe um consenso em relação ao diag-

nóstico e tratamento de crianças e adolescentes que se encontram no início da fase crônica da doença de Chagas. Os medicamentos disponíveis atualmente estão formulados como comprimidos para adultos e não estão adaptados ao peso das crianças. Para tratar as crianças é necessário utilizar formulações extemporâneas e fracionar os comprimidos; isto aumenta o risco de administrar dosagens inapropriadas e aumenta a preocupação com a segurança – especialmente no que diz respeito a crianças muito pequenas ou mal nutridas podendo reduzir a eficácia.

Gracias a um acordo assinado em 2008 entre a DNDi e o Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (Lafepe) será disponibilizada a preço de custo a primeira formulação pediátrica do benznidazol, o fármaco mais utilizado para o tratamento da doença de Chagas (mais informações na página 3).

Pesquisas clínicas - enfrentando os desafios

Além dos projetos específicos destinados ao desenvolvimento de medicamentos, a DNDi está trabalhando na abordagem de uma série de questões chave relacionadas com a pesquisa clínica:

- **Questões metodológicas para a avaliação de provas de conceito na doença de Chagas:** O longo período de seroconversão depois da eliminação do parasita representou um

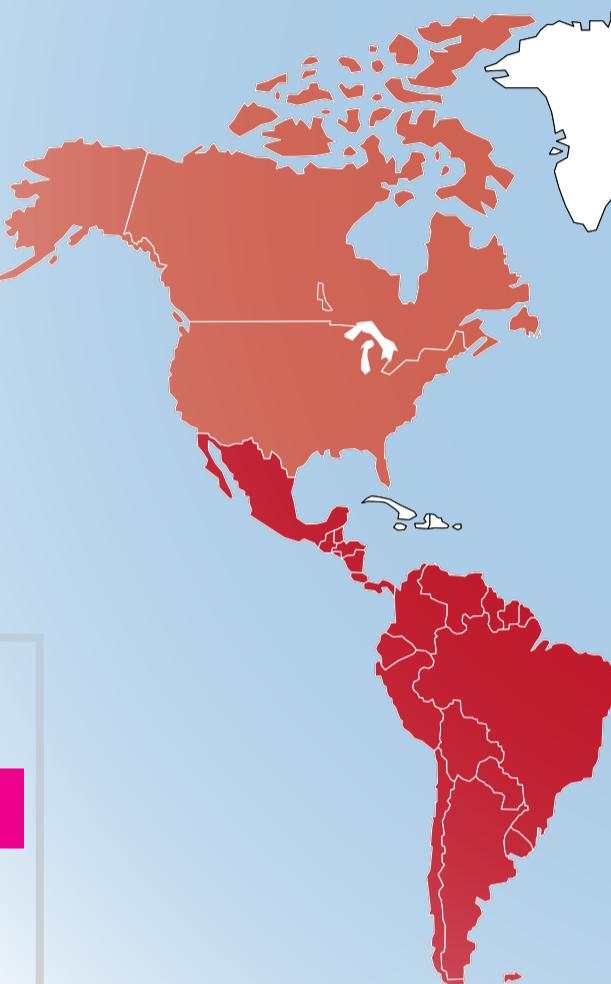
importante desafio na avaliação da resposta ao tratamento. Nos últimos anos, um crescente número de dados tem apontado para um forte argumento biológico a favor do uso de resultados parasitológicos como marcos substitutos da resposta terapêutica na doença de Chagas. Acabou de ser finalizado um estudo patrocinado pelo TDR, para a padronização e validação da prova qualitativa de Reação em Cadeia de Polimerase (PCR, sigla em inglês) com relação ao *T. cruzi*. Isto representa um primeiro passo muito importante para sua implementação em futuros ensaios clínicos. É necessário desenvolver mais trabalhos para validar a PCR quantitativa e definir melhor os procedimentos para sua utilização em estudos de medicamentos.

- **Identificação dos estabelecimentos para ensaios clínicos:** os estabelecimentos onde são desenvolvidos os ensaios clínicos devem ser identificados com o objetivo de assegurar o recrutamento adequado de pacientes que padecem das diferentes fases da doença e que estão infectados com diferentes cepas de *T. cruzi*. Deste modo, pode-se garantir que os ensaios clínicos são implementados de acordo com os padrões internacionais.

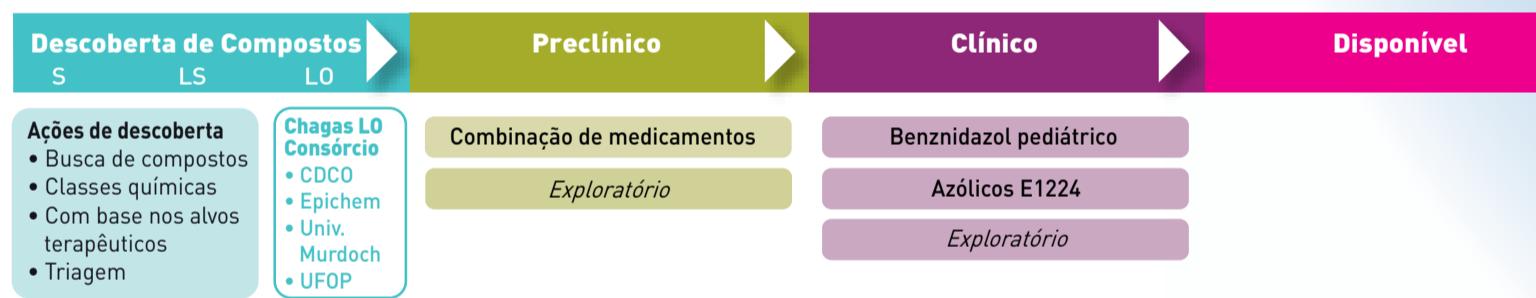
- **Consolidação da pesquisa clínica:** Ver mais sobre a Plataforma de Pesquisa Clínica sobre a Doença de Chagas na página 5. ■



Segundo a OMS, o número de casos diagnosticados vem aumentando nos últimos anos



Portfolio DNDi Doença de Chagas - Panorama 2010



Candidatos a tratamento promissores: Derivados Triazólicos

Atualmente existem dois medicamentos para tratar Chagas – o benznidazol e o nifurtimox – conhecidos por suas limitações. Há uma falta de opções, especialmente no referente à fase crônica da doença. Medicamentos antifúngicos existentes demonstraram ter atividade promissora frente ao agente patogênico desta doença. A DNDi tem realizado negociações com empresas farmacêuticas para realizar mudanças e trazer esperança aos pacientes, o mais rápido possível. Nos últimos anos, o antifúngico comercializado posaconazol (Noxafil®, Schering-Plough) era um dos azólicos mais promissores. Demonstrou induzir à cura parasitológica em ratos que apresentavam infecções na fase aguda e crônica, inclusive nas cepas resistentes ao benznidazol. No entanto, suas principais desvantagens são a natureza complexa de sua molécula, síntese e formulação dispendiosas, assim como seu preço atual. A DNDi tem mantido negociações com a Schering Plough, desde 2006. Lamentavelmente ainda não se chegou a nenhum acordo sobre o protocolo e as questões de acesso. No entanto, outros dois derivados triazólicos, o ravuconazol (em parceria com a empresa farmacêutica Eisai, ver quadro) e o TAK-187 (em parceria com a empresa farmacêutica Takeda) têm demonstrado também resultados alentadores tanto *in vitro* como *in vivo*. Ambos os produtos já completaram os ensaios da Fase I e são considerados bons candidatos a posteriores avaliações para potenciais tratamentos. ■

Unindo forças para combater a doença de Chagas

Um novo acordo assinado em março de 2010 em Barcelona, Espanha, entre a DNDi, o Centro de Pesquisa em Saúde Internacional de Barcelona (CRESIB) e a Fundação Clinic para a Investigação Biomédica (FCRB), fortalecerá e permitirá um avanço na pesquisa clínica em doença de Chagas. DNDi, CRESIB e FCRB têm o interesse comum de oferecer tratamentos baratos e de forma sustentada para as doenças tropicais negligenciadas. O objetivo é estabelecer e promover projetos conjuntos de pesquisa clínica, para maximizar o impacto dos recursos, aproveitando as respectivas experiências, estruturas e contatos para avançarmos no sentido de encontrar um tratamento eficaz para a doença de Chagas. Em seu portfólio, DNDi acrescentou recentemente um acordo com a empresa japonesa Eisai para o desenvolvimento de um promissor candidato a medicamento, o E 1224. Num segundo momento, este composto entrará em ensaio clínico de fase II em Cochabamba, Bolívia. Esta colaboração aumenta a chance de sucesso ao reforçar as capacidades de pesquisa, primeiramente na Bolívia e também no Hospital Clinic de Barcelona.

NOVA FORMULA



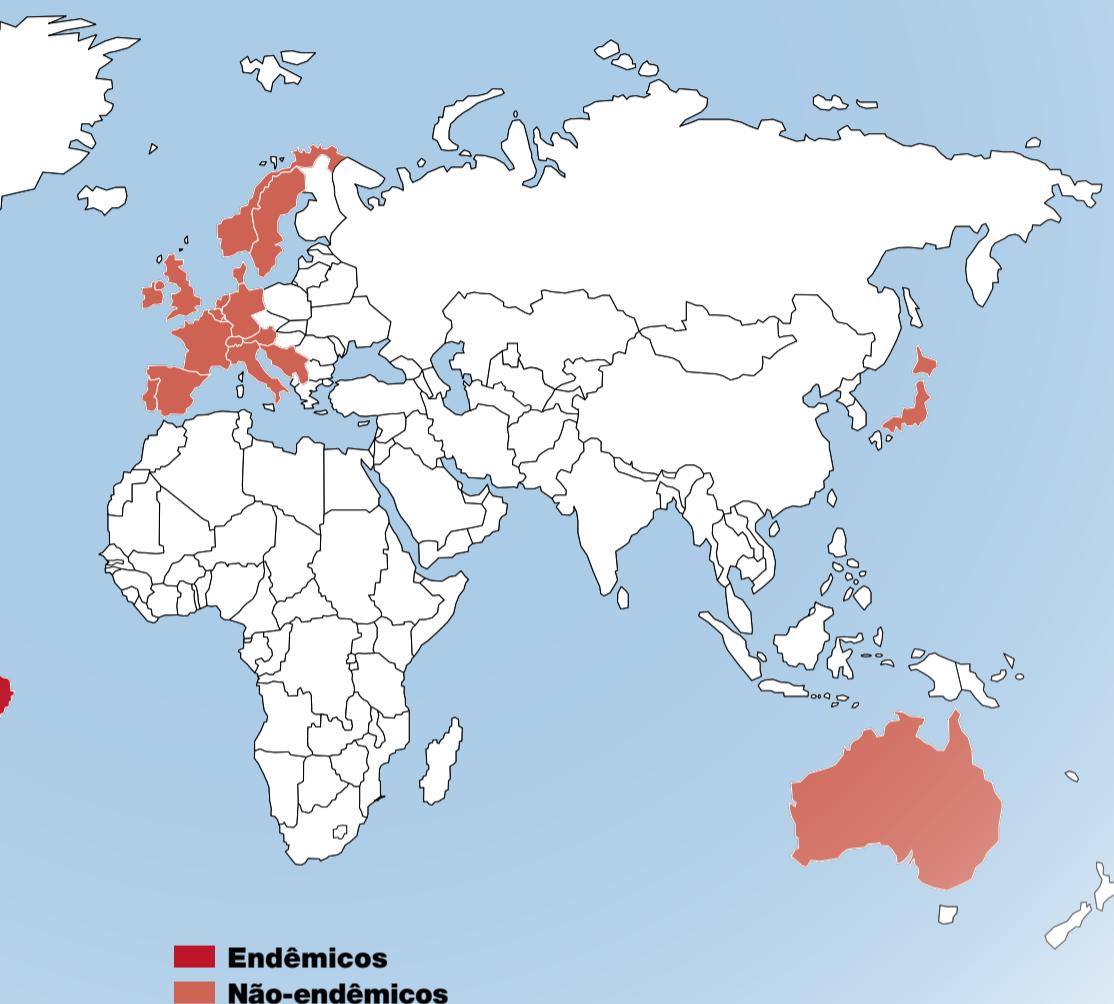
© Centro de Pesquisas René Rachou - Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz

A doença de Chagas afeta principalmente os mais pobres e

100 milhões de pessoas em risco no mundo



A falta de testes que sejam eficazes e rápidos para o diagnóstico na Bolívia reduz o acesso, uma vez que só pode ser feito onde há laboratórios especializados



SOBRE A DOENÇA DE CHAGAS

A doença de Chagas é transmitida principalmente através de um inseto da família dos Reduviídeos, conhecido como 'barbeiro'. É endêmica em 21 países da América Latina. Em média, **14.000 pessoas morrem por ano**, e estima-se que entre 8 e 15 milhões de pessoas estejam contaminadas. Sem receber tratamento, um terço destas pessoas desenvolverá complicações cardíacas ou intestinais graves e potencialmente fatais.

Quais são os sintomas da doença de Chagas?

- A doença tem duas fases clínicas: **a fase aguda que geralmente não é reconhecida por apresentar sintomas não específicos**, tais como febre, mal-estar, linfadenopatia generalizada e hepatoesplenomegalia. Estes sintomas desaparecem espontaneamente em quatro ou até seis semanas. **Nesta fase, morrem entre 2% e 8% das crianças infectadas.** A segunda fase clínica, ou **fase crônica** tem duas etapas: **uma fase crônica assintomática "indeterminada"**, durante a qual os pacientes podem transmitir o parasita (por exemplo, por transfusões de sangue, ou transmissão de mãe para filho) sem apresentar sinais da doença. Esta fase pode durar décadas. Posteriormente, **entre 10% e 30% destes pacientes entrarão na fase crônica sintomática, na qual se desenvolvem complicações de ordem cardíaca ou gastrointestinal.**

Qual é o impacto da doença de Chagas?

- **A doença de Chagas é uma das principais causas de cardiomiopatia infecciosa no mundo** e mata mais pessoas na América Latina, do que qualquer outra doença causada por parasitas, inclusive a malária. A maioria das pessoas afetadas é pobre e mora em áreas rurais ou na periferia dos centros urbanos.

Quais são os tratamentos atuais e suas limitações?

- **Atualmente existem dois tratamentos disponíveis:** o nifurtimox e o benznidazol. Ambos foram descobertos há décadas e **sua eficácia é limitada na fase crônica da doença**, apresentando pouca tolerabilidade em adultos. O desenvolvimento de um tratamento eficaz para a fase crônica constitui uma necessidade urgente.

Com frequência, os pacientes crônicos precisam usar marca-passos, desfibriladores implantáveis e, em certos casos, precisam de transplantes de coração. Muitos pacientes morrem de forma repentina, às vezes sem saber que estavam infectados com a doença de Chagas. Segundo a OMS, **o número de casos diagnosticados tem aumentado nos últimos anos devido à migração crescente**, com registros em países e regiões classificados como não endêmicos. Como é o caso da **Austrália, Europa, Canadá, Japão, e Estados Unidos**. Nestes países existe um maior risco de transmissão da doença devido às transfusões de sangue, infecções congênitas, e transplantes de órgãos. ■

CAMINHO PARA O FUTURO

FORMULAÇÃO PEDIÁTRICA SERÁ LANÇADA EM BREVE



Uma formulação pediátrica do benznidazol está a caminho e será lançada no início de 2011

O benznidazol, um dos dois únicos produtos registrados para tratar a doença de Chagas, pode ser altamente eficaz para o tratamento de crianças. No entanto, não existem, até agora, formulações pediátricas. Diversas abordagens foram estudadas visando desenvolver uma nova formulação pediátrica economicamente acessível, adaptada à faixa etária, e de fácil administração. A DNDi e o Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (Lafepe) assinaram, em 2008, um acordo de desenvolvimento da primeira formulação pediátrica de benznidazol. Enquanto o Lafepe se encarrega da produção, a DNDi ajuda no registro do medicamento perante as autoridades governamentais, desenvolve estratégias de distribuição, e dá apoio na pré-qualificação do produto, perante à Organização Pan-americana de Saúde (OPAS). Utilizando como guia as doses atualmente recomendadas de benznidazol, as práticas de dosagem, as idades dos pacientes e os perfis de peso corporal - obtidos em 10 centros onde são tratadas crianças com infecções de *T. cruzi* - a equipe conseguiu determinar a formulação, a concentração e o regime de dosagem associados, que resultassem mais apropriados para os comprimidos pediátricos. Os trabalhos avançam com a produção industrial de lotes e os testes de estabilidade. O tratamento será vendido, sem fins lucrativos, aos países onde houver necessidade. ■



DNDi e Eisai desenvolvem primeiro novo composto surgido em 40 anos para tratar Chagas



Em acordo com o laboratório farmacêutico japonês Eisai, a DNDi, será a responsável pelo desenvolvimento clínico do composto E1224, uma pro-droga do antifúngico rauconazol. O E1224 tem demonstrado uma potente atividade frente à infecção *in vitro* e em modelos animais.

O rauconazol tem meia-vida longa, o que permite que seja administrado uma vez por semana. O ensaio inicial para a prova de conceito visa alcançar a máxima remoção do parasita em casos crônicos, nos quais os medicamentos atualmente utilizados resultam eficazes em 60% - 70% dos casos. A DNDi espera iniciar os primeiros ensaios clínicos em 2010, e confirmar a atividade no início de 2011. Portanto a aprovação regulatória poderia ser obtida já em 2014. ■

Brasil: Enfrentando uma doença complexa

Por Paulo Gadelha, Presidente da Fiocruz & Tania Araújo-Jorge, Diretora do Instituto Oswaldo Cruz.

Desde sua descoberta em 1909, foram realizados grandes avanços na luta contra a doença de Chagas. No entanto, ainda há muitos desafios pela frente.

No Brasil, aproximadamente 4 milhões de pessoas padecem da fase crônica da doença de Chagas. Seiscentas mil já desenvolveram complicações cardíacas ou gastrointestinais e, a cada ano, aproximadamente 5.000 pessoas morrem devido a esta doença. Em valores absolutos, o número de mortes causado pela doença de Chagas no Brasil é comparável ao das mortes por tuberculose e dez vezes maior que os óbitos ocasionados pelo conjunto das seguintes doenças: a esquistossomose (doença parasitária também conhecida como bilharzíase e causada por vermes chamados trematódeos, do gênero *Schistosoma*), a malária, a hanseníase e a leishmaniose. A doença de Chagas afeta principalmente pessoas entre 30 e 60 anos. Por estarem na fase produtiva de suas vidas, a impossibilidade de trabalhar e a consequente perda de renda produzem um grande impacto econômico e social. Além disso, na maioria das vezes, a doença ataca o setor mais pobre da população e leva a um círculo vicioso no qual a pobreza se torna mais grave, perpetuando-se.

Descoberta e consequências

Há pouco mais de 100 anos, Carlos Chagas viajou ao interior do Estado de Minas Gerais. Chagas foi designado por Oswaldo Cruz, diretor do departamento federal de saúde pública, para desenvolver uma pesquisa sobre o surto de malária na região. A pesquisa deu como resultado a identificação de um novo vetor (um inseto sugador de sangue, conhecido pelo nome de barbeiro), a descoberta de uma espécie de parasita, *-Trypanosoma cruzi*, denominado assim por Oswaldo Cruz – e a descoberta também de uma nova doença conhecida pelo nome de seu descobridor. Carlos Chagas anunciou a tripla descoberta em 1909. Tratava-se de um acontecimento sem precedentes na história da medicina e que abrangia o ciclo completo da doença: o agente etiológico, o vetor inseto e a infecção humana. Oswaldo Cruz descreveu-o da seguinte maneira: "A descoberta desta doença



Em 2006 o Brasil foi certificado pela OMS por ter interrompido a transmissão vetorial da doença

é o mais belo exemplo do poder da lógica ao serviço da ciência. Nunca antes, no campo da pesquisa biológica, chegou-se a uma descoberta tão brilhante, após ter sido plenamente pesquisada num período tão breve e, além do mais, realizada por um só pesquisador." A descoberta científica fortaleceu o prestígio internacional do país, e entre outros reconhecimentos, Carlos Chagas foi nomeado para o Prêmio Nobel em duas oportunidades, em 1913 e em 1921.

Em 2006, o Brasil recebeu uma certificação da OMS por ter interrompido a transmissão da doença pelo parasita *Triatoma infestans*, o principal vetor de Chagas no país. No entanto, existem outros desafios que devem ser abordados: garantir a sustentabilidade do controle vetorial para evitar a transmissão através de outros insetos ou de outros mecanismos (por exemplo, a transmissão através de alimentos), e colocar à disposição de milhões de pacientes agudos e crônicos atendimento de qualidade.

Desafios Importantes

Para evitar e identificar as formas da infecção aguda, continua sendo necessário melhorar as ferramentas de diagnóstico, testar as combinações de medicamentos e obter uma melhor compreensão da resposta dos pacientes aos protocolos de tratamento. É essencial contar com ensaios rápidos e de baixo custo que garantam os cuidados apropriados aos pacientes crônicos; nestes casos, é necessário definir marcadores confiáveis para monitorar a manifestação e a evolução da doença. A relação entre o sistema imunológico e o perfil nutricional dos pacientes exige também um maior número de pesquisas e esclarecimentos, especialmente em termos de ingestão de selênio e vitaminas.

No século passado, realizaram-se poucos avanços com relação a atividades específicas para criar consciência e abordar os desafios que apresenta esta doença. No entanto, a maior lacuna, sem dúvida alguma, está relacionada com o desenvolvi-

Associação de pacientes da doença de Chagas no Brasil



Manoel do Nascimento
Presidente da primeira associação de pacientes da doença de Chagas registrada no mundo. Ele mesmo é um paciente de Chagas. Mas só soube quando a doença começou

a afetar seu coração, uma década atrás. Com o avanço da doença, recentemente teve de se submeter a uma cirurgia para o implante do sexto marcapasso. Sua condição, no entanto, não o impediu de liderar esta associação de pacientes fundada, em 1987, no Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC), em Recife (PE). A associação oferece assistência legal, social e psicológica a mais de 2.800 pacientes que padecem da doença. O trabalho é conduzido graças à ajuda de voluntários e recebe escassa assistência do governo, da comunidade médica, da imprensa e do público em geral. A maior parte dos recursos da associação provém de doações, que permitem oferecer assistência e distribuir alimentos e medicamentos não disponíveis no sistema público de saúde.

Outras informações acesse: www.chagas.org.br. E-mail: chagas.icc@chagas.org.br

mento de novos medicamentos. O Brasil continua comprometido no desempenho de um papel de responsabilidade e liderança como o que Carlos Chagas e seus colaboradores exerceram na primeira década do século vinte. ■

Bolívia: Rompendo o silêncio



A organização Médicos Sem Fronteiras (MSF) realiza o tratamento de pacientes da doença de Chagas, na Bolívia, desde 2002. Apesar dos desafios e dificuldades que têm de enfrentar no campo, os quatro projetos que MSF participa demonstraram a importância e a viabilidade de proporcionar diagnóstico e tratamento, inclusive nas regiões mais remotas. Estas experiências têm desempenhado um papel fundamental para ajudar a mudar a forma de encarar a doença e promover o acesso a tratamentos. Dos muitos países em que a doença de Chagas é endêmica, a Bolívia é onde ela se manifesta com mais força. Mais de um milhão dos nove milhões de habitantes do país estão infectados com a doença, e quatro milhões correm risco de contraí-la. A doença é mais frequente entre pessoas que moram na pobreza ou em áreas rurais, mas através da migração, as populações urbanas também têm sido afetadas.

É necessário tratamento urgente

Estima-se que mais de 10% dos bolivienses são portadores do parasita – e uma vasta maioria desconhece que está infectada. Se não receberem tratamento, um terço destas pessoas desenvolverá sérios problemas cardíacos ou intestinais que poderão causar fraqueza ou morte. Igualmente, dez, vinte, trinta ou

quarenta anos depois de instalada a infecção, podem morrer repentinamente.

Os desafios são diversos: como explicar aos pacientes de uma doença mortal que eles precisam receber medicação que ocasionará mal estar durante 60 dias? Como incentivar os agentes de saúde a prescreverem tratamentos que eles mesmos têm medo de usar?

MSF, em colaboração com seus parceiros governamentais, municipais e comunitários, está pesquisando e desenvolvendo abordagens inovadoras relacionadas com a prevenção, o diagnóstico e o tratamento que sejam apropriados e potencialmente sustentáveis, dentro dos contextos socioeconômicos e culturais onde a doença é mais comum.

Enquanto em 2006 o Programa Nacional de Chagas começou a diagnosticar e tratar pacientes menores de 15 anos em diferentes regiões do país, o acesso a tratamento para a

MSF DEMONSTRA QUE É POSSÍVEL IMPLEMENTAR TRATAMENTOS EM ÁREAS RURAIS

Apesar dos efeitos colaterais terem sido frequentes, só três crianças foram internadas para tratamento e não houve registro de mortes como consequência desses efeitos.

Entre Ríos, 2002-2006. O objetivo foi tratar todas as crianças menores de 15 anos em uma área rural do sul da Bolívia. Das 7.613 crianças selecionadas para o estudo, 1.475 estavam infectadas, alcançando um índice de seroprevalência de 19,4%. A seroprevalência por faixa etária foi de 5,0% para os menores de 5 anos; de 14,8% para o grupo que tinha entre 5 a 9 anos; de 31,0% para o grupo de 10 a 14; e de 51,7% para o grupo de 15 a 16 anos. Destes, 1.409 pacientes iniciaram o tratamento – 1.363 completaram 30 dias de tratamento e 1.276 completaram 55 dias (definido como o período de tratamento padrão completo). Um total de 28 (2%) crianças abandonou o tratamento devido aos efeitos colaterais.

Sucre, Bolívia, 2005-2008. MSF iniciou um programa de diagnóstico e tratamento da doença de Chagas em dois distritos de Sucre. A idade por faixa etária foi aumentada para 18 anos e foram usados testes rápidos para seleção e diagnóstico, com base no protocolo nacional da Bolívia. Foram testadas 19.400 crianças das quais 1.145 resultaram positivas, com um índice de seroprevalência de 5,9%. A seroprevalência por faixa etária foi de 1,9% para os menores de 5 anos; 4,1% para o grupo entre 5 e 9 anos; 8,6% para o grupo entre 10 e 14 anos; e de 14,2% para o grupo entre 15 e 18 anos. Destes, 1.040 pacientes iniciaram o tratamento com benznidazol. Um total de 912 (87,7%) pacientes finalizou o período completo de tratamento, 18 dos quais só o completaram depois de ter trocado o benznidazol pelo nifurtimox (tratamento de segunda linha) devido aos efeitos colaterais. Um total de 61 (5,8%) pacientes descontinuaram o tratamento devido a efeitos colaterais.

Argentina: É necessário mais ação

Por Hector Freilij, médico pediatra, Hospital de Niños Ricardo Gutierrez, Buenos Aires.

O Grande Chaco abrange áreas da Argentina, Bolívia e Paraguai. A doença de Chagas prevalece nesta região, onde sua incidência tem aumentado, apesar das importantes atividades de controle realizadas na Argentina. Atualmente se estima que entre 1,5 e 2 milhões de argentinos são portadores da doença. Por semana, quinze argentinos morrem de doença de Chagas. A maioria dos infectados mora nas províncias de Santiago del Estero, Chaco, Formosa, áreas do leste de Salta e Tucumán, e no norte de Santa Fé. As atividades realizadas para lidar com a doença na região têm se limitado em sua maior parte ao controle vetorial. Pouco foi feito para oferecer tratamento e cuidados sanitários às crianças, adolescentes e jovens adultos infectados. Apesar de tudo, foram realizados alguns avanços. A implementação de triagens ativas e campanhas para o tratamento de crianças foram recém iniciadas nas escolas da Argentina e países vizinhos, e também foram realizados avanços no treinamento de médicos para detectar melhor a doença.

Tratamento de adultos e crianças

Segundo um relatório técnico da OMS/OPAS de 1998, todo indivíduo infectado pode receber tratamento independentemente de sua idade – portanto os adultos podem receber tratamento etiológico (ref. Viotti, Armenti, etc.). Além disso, o estudo demonstra claramente que os adultos que recebem tratamento parasitícidico podem ter uma menor incidência de cardiopatias. Felizmente, a definição da fase indeterminada, ou assintomática crônica, mudou.

Relatos do campo

O campo de tratamento precisa ser reinventado

Sergio Sosa-Estani, Chefe do Serviço de Epidemiologia do Centro Nacional de Pesquisa de Doenças Endêmicas do Ministério da Saúde (Argentina) fala sobre a doença de Chagas: "A pesquisa sobre a doença está tão ultrapassada e tão direcionada à prevenção que o campo de tratamento tem de ser praticamente reinventado. Os ensaios clínicos relativos ao novo composto E1224, um pro-fármaco do ravuconazol, ajudarão a revigorar o campo". Ele comenta também, que o método tradicional de monitoramento dos tratamentos consiste em medir os anticorpos anti *T. cruzi*. "Embora útil, este método não tem muita precisão, e os anticorpos podem persistir durante anos após o parasita ter sido erradicado. Os pesquisadores desenvolveram dois testes padronizados de reação em cadeia da polimerase que detectam o *T. cruzi* no sangue com resultados qualitativos ou quantitativos. Podem ser usados para identificar a infecção em pacientes. O teste quantitativo ajudará a entender melhor o andamento e as fases da doença, assim como a resposta ao tratamento. Evidências indicam que existe uma associação entre os níveis de *T. cruzi*, a inflamação e o dano sofrido pelos órgãos. Este teste está em processo de validação".

Retirado do link: http://www.bmjjournals.org/cgi/content/full/339/oct06_1/b4084

Com relação às crianças, os médicos e pesquisadores demonstram que 9 de 10 crianças infectadas com a doença de Chagas, que recebem tratamento, curam-se completamente. A experiência no Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, em Buenos Aires, demonstrou que se uma criança inicia o tratamento antes de completar um ano de vida, a probabilidade de cura é de quase 100%. O índice de cura é de aproximadamente 85 a 90% se levarmos em conta todas as crianças menores de 16 anos tratadas. Os pesquisadores recomendam que as crianças nascidas de mães sero-

logicamente reativas para a doença de Chagas sejam submetidas a diagnóstico precoce a fim de detectar uma possível doença congênita.

Uma das principais limitações enfrentadas é que o único medicamento atualmente disponível tem uma formulação apenas para adultos – com comprimidos de 100mg e 120mg. Trabalhando com pacientes pediátricos, inclusive com bebês que pesam menos de 4 kg, é muito difícil administrar a dosagem apropriada correspondente ao peso e idade com um comprimido de 100mg. Por isso é crucial desenvolver uma formulação pediátrica.



Como não há formulação pediátrica disponível, dar a dose correta às crianças é um grande desafio. Geralmente os comprimidos são fracionados.

O tratamento consiste também na prevenção

Tratar crianças com Chagas tem várias vantagens: pode evitar o desenvolvimento de doenças cardíacas e gastrointestinais no futuro; no caso das meninas, pode evitar a transmissão da doença durante a gestação no futuro e prevenir a doença congênita. Além disso, permite contar com um maior número de doadores de sangue e de órgãos.

Dado que a doença de Chagas afeta as regiões pobres – não atinge Buenos Aires – é pouco o interesse econômico dos grandes laboratórios que poderia estabelecer uma diferença significativa. Assim sendo, a doença permanece negligenciada. Sabemos que ela pode ser tratada e curada – porém, ter consciência não é suficiente... é preciso atuar. ■

PLATAFORMA DE ESPECIALISTAS PARA APOIAR O DESENVOLVIMENTO DE TRATAMENTOS

A Plataforma de Pesquisa Clínica sobre a Doença de Chagas, lançada em 2009, pela DNDi e parceiros, é o passo mais importante na direção de novos tratamentos, desde a descoberta dos medicamentos disponíveis há 40 anos. Reúne parceiros, especialistas e outras partes interessadas numa rede para a avaliação e o desenvolvimento dos novos tratamentos para esta doença.

Três estudos estão previstos para 2010: um farmacocinético (Pop PK) sobre o benznidazol pediátrico; uma avaliação da reação em cadeia da polimerase (PCR), teste de sangue para avaliação

da resposta terapêutica em pacientes com a doença de Chagas crônica indeterminada, e um estudo de Fase III para avaliar a segurança e a eficácia do E1224, uma pro-droga do ravuconazol. O primeiro será realizado na Argentina, em Buenos Aires e na região do Grande Chaco. Os dois seguintes serão realizados na Bolívia.

A Plataforma de Chagas realizou seu encontro de 2010, em Buenos Aires, onde os sócios e convidados tiveram a oportunidade de rever o perfil do produto-alvo da doença e receber treinamento em Boas Práticas Clínicas (GCP, sigla em inglês).

A Plataforma tem como principais objetivos, facilitar a pesquisa clínica, desenvolvendo uma massa crítica de peritos e fortalecendo as capacidades de pesquisa institucional; identificar as necessidades prioritárias; padronizar a metodologia a fim de avaliar a eficácia dos medicamentos para o tratamento da infecção por *T. cruzi*; analisar alternativas para usar os medicamentos atualmente aprovados (novos esquemas e/ou doses e/ou combinações), e cenários especiais (resistência); e estabelecer vínculos entre pesquisadores e grupos de especialistas na doença sob a forma de uma rede de cooperação.

grande maioria continua indisponível. A falta de testes de diagnóstico rápidos e eficazes reduz ainda mais a possibilidade de acesso. Os projetos de MSF centraram-se em reverter esta situação. MSF também apóia a ideia de criar um fundo de premiação que sirva para incentivar a pesquisa e o desenvolvimento (P&D) que dêem como resultado melhores diagnósticos para a doença de Chagas.

Superar o medo ao tratamento

Existem, no entanto, determinadas barreiras básicas com relação ao tratamento: a falta de interesse em pesquisar medicamentos para doenças que afetam as populações pobres; as dificuldades inerentes à comprovação da eficácia do tratamento devido à ausência de testes de cura confiáveis; e os mitos persistentes que exageram os perigos. A percepção do risco não corresponde à realidade. Mesmo não existindo dúvidas de que os efeitos colaterais do tratamento representam um problema importante e são mais frequentes em jovens e adultos, as pesquisas realizadas nos projetos de MSF demonstraram que esses efeitos, em sua maioria, são leves e podem ser tratados com segurança. Tanto a duração do tratamento, de 60 ou 90 dias, como o custo dos medicamentos aumentam também a dificuldade de garantir

um tratamento eficaz. O pessoal médico local costuma informar erroneamente aos pacientes adultos que não existe tratamento para a doença de Chagas. De fato, a evidência demonstra claramente que os adultos, como as crianças com infecções crônicas, se beneficiam com o tratamento, mesmo quando já apresentam dano cardíaco. Nossa primeiro projeto foi iniciado em outubro de 2002 com o objetivo de tratar crianças na província de O'Connor – uma área rural do sudeste da Bolívia. Um segundo projeto está sendo desenvolvido nos arredores da cidade de Sucre. Nos dois, cerca de 30.000 crianças foram analisadas e 2.500 tratadas.

Trabalho em conjunto com a DNDi

MSF está trabalhando com a DNDi e outros parceiros com o objetivo de aumentar os fundos para pesquisar e encontrar novos medicamentos potenciais para tratar a doença, contornando a falta de interesse demonstrada pela indústria farmacêutica. ■

Para obter mais informação sobre a campanha contra a doença de Chagas, visite os seguintes sites:

www.chagas-break-the-silence.com
www.treatchagas.com

Relatos do campo

O tratamento é prioritário

Faustino Torrico, Professor de Parasitologia e Infectologia da Universidade Mayor de San Simón, em Cochabamba na Bolívia, é membro do Comitê Científico Consultivo da DNDi: "Na Bolívia, onde 12% da população (1 milhão de pessoas)

está infectada com *T. cruzi*, a necessidade de tratamento efetivo tornou-se uma prioridade. Até o ano 2000, mais de 60% do país estava infestado por barbeiros. Em muitos lugares, até 100% da população adulta estava infectada. Desde 2000, o programa nacional para o controle de Chagas tem desenvolvido programas sistemáticos e integrais de controle vetorial nos seis departamentos onde a doença de Chagas é endêmica. Atualmente, em 50% das municipalidades o risco de infecção é baixo, no entanto ainda existem áreas de resistência, onde a infestação é superior a 20%. Ainda há muitos desafios pela frente, mas os resultados são promissores. As ações realizadas até agora foram possíveis graças a subsídios do Banco de Desenvolvimento Interamericano (IADB, por suas siglas em inglês). Infelizmente o financiamento acabou em 2007 e atualmente há uma transferência de funções e responsabilidades do núcleo central do Ministério de Saúde para as municipalidades locais, cujas contribuições variam de acordo com as circunstâncias, explica, em parte, as diferenças nas atividades de resposta à doença, no âmbito municipal.



PESQUISA PARA DOENÇAS NEGLIGENCIADAS
 É HORA DE TRATAR
 DOENÇA DE CHAGAS!

EUA: Aumento da Prevalência, Negligência Permanente



Michelle French
Ex-gerente Regional de Comunicações da DNDi América do Norte



Catherine Lalonde
Consultora DNDi

Tradicionalmente considerada como latino-americana, endêmica só nos países localizados ao sul da fronteira dos Estados Unidos, estudos recentes indicam que a prevalência de doença de Chagas está aumentando fora da América Latina, em grande parte, devido aos deslocamentos populacionais. Portanto, a doença de Chagas está se transformando num problema de saúde mundial^[1]. Caryn Bern e Sue Montgomery dos Centros para o Controle e Prevenção de Doenças (CDC, sigla em inglês) calculam que em 2005, havia 300.167 pessoas infectadas por esta doença nos Estados Unidos^[2]. Mais de seis vezes a prevalência estimada da doença na Espanha (47.743)^[3], o segundo país com a maior população de imigrantes latino-americanos.

Formas de transmissão nos EUA

Segundo Bern e Montgomery, "os Estados Unidos não podem ser classificados como pertencendo a uma área na qual a doença de Chagas não é endêmica, como a Europa e a Ásia", devido ao fato de existirem onze espécies de triatomíneos transmissores da doença de Chagas no país. Apesar da transmissão através de vetores ser pouco frequente em razão das condições atuais das moradias e da menor eficácia destes vetores, foram notificados sete casos de doença de Chagas autóctone, nos EUA.^[4]

Em janeiro de 2007 começou a ser realizada a triagem rotineira de doações de sangue e de órgãos com o objetivo de verificar a existência da doença de Chagas. Segundo a Cruz Vermelha norte-americana, os testes para a doença de Chagas continuam apresentando resultados positivos, apesar de não serem aceitas as doações de pessoas com um histórico conhecido da doença (1 resultado positivo em cada 300.000 doações de sangue, em todo o território nacional e aproximadamente 1 em cada 300 doações de latino-americanos, no sul da Califórnia)^[5].

Um caso de negligência

As estimativas do CDC sobre a prevalência da doença de Chagas baseiam-se em dados demográficos e não em diagnósticos reais. Isto levanta uma questão: das mais de 300.000 pessoas, que se estima estejam infectadas com a doença de Chagas, quantas já foram diagnosticadas? O teste para a doença de Chagas não é rotineiro nos EUA e as populações que estão mais expostas ao risco, geralmente não têm acesso a tratamentos de saúde.

Mesmo que os pacientes sejam diagnosticados, os profissionais da saúde não têm conhecimentos sobre a doença de Chagas e não estão familiarizados com os protocolos de tratamento. A Dra. Meymandi, diretora do Centro de Excelência para a Doença de Chagas, atende com regularidade pacientes referidos de todo o país por causa da falta de conhecimento existente na comunidade médica em geral.

Em 2007, o CDC publicou recomendações práticas para a avaliação e tratamento da doença de Chagas nos EUA^[7] como um esforço para fazer face à falta de conhecimento e normatização na área. No entanto, é necessário que haja uma maior educação e capacitação de profissionais da saúde para garantir uma adequada vigilância, diagnóstico e tratamento da doença de Chagas nos EUA.

Bern e Montgomery estimam também que a cada ano, de 63 a 315 bebês podem nascer com a doença de Chagas. Apesar de estes níveis estarem dentro dos parâmetros de outras doenças congênitas são muito poucas as vezes em que uma triagem é realizada da transmissão congênita da doença de Chagas. Nos EUA não foram registrados ainda casos congênitos.

Da mesma forma, Bern e Montgomery consideram que até 45.000 casos das doenças cardíacas poderiam ser atribuídas à doença de Chagas, em muitos casos, sem que os pacientes ou profissionais da saúde percebam a causa^[8]. Estas complicações são evitáveis, em grande parte, quando a doença é tratada precocemente.

As Políticas Globais de Saúde negligenciam a doença de Chagas

Embora haja mais de 100 milhões de pessoas em risco de contrair Chagas, nas Américas, esta doença é geralmente negligenciada nos EUA. Os programas para doenças negligenciadas tais como a Iniciativa Presidencial para as Doenças Tropicais



Conscientizando com apoio proeminente:
Mia Maestro (esquerda) é uma atriz premiada da Argentina e apóia a DNDi em sua campanha contra a doença de Chagas. Ela acompanhou uma clínica móvel para o diagnóstico da doença, em Los Angeles (EUA).

Negligenciadas e o sistema de vales para a revisão prioritária do FDA, não incluem a doença de Chagas. Em 2007, menos de US\$ 2,5 milhões do orçamento federal^[9] foram gastos na P&D de novos medicamentos e diagnósticos para a doença de Chagas, valor insignificante considerando que é uma doença que afeta mais de 8 milhões de pessoas.^[10]

A Iniciativa Mundial de Saúde do presidente Obama para os próximos cinco anos pode modificar esta dinâmica, ao incluir programas para a doença de Chagas em seus esforços para controlar as doenças negligenciadas, incluindo: apoio a um maior número de programas de vigilância, diagnóstico e tratamento; investimentos em P&D de novos medicamentos e diagnósticos; apoio às agências reguladoras e medidas para fortalecer a capacidade de pesquisa nos países onde a doença é endêmica. Também é necessário aumentar o atendimento para melhorar a situação das pessoas que vivem com a doença de Chagas nos EUA. É preciso liderança pública para garantir que as políticas internacionais realizem uma gestão mais adequada da doença de Chagas (isto é, a OMS e a OPAS) que reflita a urgente necessidade de prevenção, tratamento e desenvolvimento de novos diagnósticos e medicamentos.

Como a doença de Chagas afeta principalmente populações marginalizadas, os pacientes carecem da influência política necessária. A campanha para a doença de Chagas realizada pela DNDi quer despertar a consciência sobre este importante problema de saúde pública, impulsionar mudanças de políticas e estimular os investimentos em P&D, o que, sem dúvida, marcará uma diferença no futuro destes pacientes.■

Relatos do campo

Acesso a Tratamento nos E.U.A.



Dr Sheba Meymandi
Diretora do centro de Excelência para a Doença de Chagas

Nos EUA, os médicos podem conseguir o nifurtimox através de protocolos especiais do CDC, no entanto o benznidazol é mais difícil de obter e é muito pouco utilizado. Segundo a Dra. Meymandi:

"podemos conseguir o benznidazol, mas é um longo processo realizado através do FDA. Temos esperanças de que o CDC possa ter acesso, em breve, ao benznidazol". Segundo a Dr. Maymandi: "a diferença, em termos de tratamento, é que os efeitos do benznidazol podem ser observados em um período de tempo mais reduzido, de dois meses, e tem um perfil mais aceitável de efeitos secundários. O nifurtimox tem um período de tratamento de três meses e seus efeitos secundários são muito fortes. É equivalente à administração de uma quimioterapia. Os principais efeitos adversos são náuseas, vômitos, perda da memória e neuropatias."



Maira Gutierrez, nascida em El Salvador, reside nos EUA há 29 anos. Foi diagnosticada com Chagas, pela Cruz Vermelha, em 1997, depois de doar sangue. Naquela época, a Cruz Vermelha estava realizando triagem exploratória da doença (nos EUA, a triagem de sangue de rotina para Chagas só foi implementada em 2007)^[6]. Nos anos seguintes, Gutierrez procurou tratamento, porém sem sucesso. Os médicos que consultava não conheciam a doença de Chagas ou não sabiam como tratá-la. Apesar de sofrer palpitações, Gutierrez abandonou a busca de tratamento. Dez anos mais tarde, em 2007, sua irmã telefonou para lhe dizer que tinha ouvido uma notícia sobre a inauguração do Centro de Excelência para a Doença de Chagas do Centro Médico da UCLA, em Olive View, Condado de Los Angeles. Gutierrez submeteu-se a um tratamento para a doença, mas não sabe ainda se está curada porque não existe um "teste de cura" definitivo. Atualmente, a Cruz Vermelha dos EUA refere ao Centro de Médico da UCLA, em Olive View, todos os doadores de sangue cujos testes para Chagas deram positivo. Este é o único centro deste tipo que existe nos EUA. O Centro implementou um dos únicos programas do país que seleciona proativamente pessoas sob risco de contrair a doença de Chagas, através de programas de assistência, em comunidades hispânicas da área de Los Angeles..

© Adam Soch

[1] Tarleton RL, Reithinger R, Urbina JA, Kitron U, Gürler RE, 2007 The Challenges of Chagas Disease - Grim Outlook or Glimmer of Hope? *PLoS Med* 4(12): e332. doi:10.1371/journal.pmed.0040332 **[2]** Bern C, Montgomery SP, An Estimate of the Burden of Chagas Disease in the United States, *CID* 2009; 49 e52-54 DOI: 10.1086/609509 **[3]** Gascon, J., et al., Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. *Ata Trop.* [2009], doi:10.1016/j.actatropica.2009.07.019 **[4]** Bern & Montgomery, 2009. **[5]** Baseado em 147 casos positivos desde que começou o screening em 2007, divididos pelo número total estimado de doadores latinos de sangue (40.000 - 50.000) nesse período. Informação fornecida por Cliff Numark y Rossi Herrero dos Serviços de Sangue da Cruz Vermelha Norte-americana. **[6]** Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC). [2007]. Blood donor screening for Chagas disease -United States, 2006-2007. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 56, 141-143. **[7]** Bern C, Montgomery SP, Hervaldt BL, Rassi A, Jr, Marin-Neto JA, et al. Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States: A systematic review. *JAMA*. 2007;298:2171-81. [PubMed] **[8]** Bern & Montgomery, 2009. **[9]** Isto inclui o Centro para Controle de Doenças, Departamento de Defesa, Institutos de Saúde e Agência para o Desenvolvimento Internacional dos Estados Unidos. **[10]** Famílias EE UU, "The World Can't Wait: More Funding Needed for Research on Neglected Infectious Diseases." Dezembro de 2008.

Relatos
do
campo

Doença de Chagas: um problema de saúde que surge na Europa



Dr. François Chappuis
Médico da Divisão de Medicina Internacional e Humanitária dos Hospitais Universitários de Genebra, Suíça

O Dr. François Chappuis, da Divisão de Medicina Internacional e Humanitária dos Hospitais da Universidade de Genebra, descreve a situação atual da doença de Chagas, na Europa e nos Estados Unidos: "Houve um aumento acentuado do número de pacientes diagnosticados em países nos quais a doença de Chagas não é endêmica. Agora a doença está presente nos Estados Unidos e na Europa. Em Genebra, 50% dos imigrantes bolivianos são originários de Santa Cruz e Cochabamba que são as regiões mais endêmicas e pobres do país. Durante os últimos cinco anos constatou-se um aumento na quantidade de pacientes que foram diagnosticados com as fases crônica ou indeterminada da doença ou que apresentavam complicações cardíacas e registramos dois casos de Chagas congênita. Em 2008, o Hospital da Universidade de Genebra, em parceria com a OMS, estabeleceu a realização de um amplo estudo entre os membros da comunidade latinoamericana: das 1012 pessoas estudadas, 130 foram diagnosticadas com Chagas. Entre os bolivianos, 26% estavam infectados pelo parasita. Estes resultados nos levaram a expandir os programas de triagem de Chagas e melhorar o gerenciamento dos casos".

Chagas congênita. Em 2008, o Hospital da Universidade de Genebra, em parceria com a OMS, estabeleceu a realização de um amplo estudo entre os membros da comunidade latinoamericana: das 1012 pessoas estudadas, 130 foram diagnosticadas com Chagas. Entre os bolivianos, 26% estavam infectados pelo parasita. Estes resultados nos levaram a expandir os programas de triagem de Chagas e melhorar o gerenciamento dos casos".

Convocatória

1 Melhores e maiores cuidados de saúde

Milhões de pessoas com a doença de Chagas não têm a oportunidade de realizar o teste para detectar a doença nem de receber tratamento. É necessário empreender ações -urgentemente- para aumentar a resposta médica:

- Implementar exames e diagnósticos de rotina e tratamento da doença de Chagas, nos sistemas de atendimento médico, tratando as crianças e oferecendo tratamento aos adultos.
- Obter aprovação regulatória do benznidazol e nifurtimox, assim como da futura formulação pediátrica do benznidazol, tanto nos países endêmicos como não endêmicos. Isto requer coordenação e harmonização de esforços regionais regulatórios e inclusão das doenças tropicais negligenciadas, –especificamente da doença de Chagas – no processo de pré-qualificação da OMS/OPAS.
- Garantir a disponibilidade de benznidazol e nifurtimox e de testes para diagnóstico:
 - Reforçar os sistemas de diagnóstico e de obtenção de medicamentos, assim como o gerenciamento das necessidades previstas e das redes de abastecimento;
 - Implementar o Fundo Estratégico para garantir que os preços dos medicamentos existentes sejam acessíveis nos países onde a doença é endêmica, ao invés de confiar num sistema baseado em doações;
 - Explorar diferentes abordagens, tais como sistemas diferenciados de preços;
 - Garantir o acesso e preços acessíveis, no que diz respeito às futuras novas formulações.
- Formalizar e promover diretrizes clínicas internacionais referentes a utilização dos medicamentos existentes, em todas as fases da doença.
- Assegurar sistemas de monitoramento e avaliação para obter melhor coleta de dados epidemiológicos para determinar a prevalência da doença de Chagas.
- Oferecer apoio à pesquisa de modelos apropriados para a prevenção, diagnóstico e tratamento da doença de Chagas, dentro dos sistemas de saúde onde a doença é endêmica.
- Aumentar o compromisso político, o financiamento e os recursos humanos dedicados aos programas de atendimento a pacientes da doença de Chagas.

Em 2 de outubro de 2009, em Los Angeles, a DNDi, MSF e o Programa de Saúde Mundial da Universidade da Califórnia, de Los Angeles (UCLA), realizaram um simpósio sobre Chagas. Reuniu pesquisadores, desenvolvedores de medicamentos, profissionais da saúde, definidores de políticas, doadores e pacientes. Todos concordaram que há uma necessidade urgente de ações para melhorar o diagnóstico e o tratamento e incrementar a P&D de novas e melhores ferramentas. E solicitam intervenção em duas áreas:



Participantes do simpósio sobre a doença de Chagas em Los Angeles (EUA) apelaram aos governos para que tomem as ações necessárias

2 Fomentar a P&D de novas ferramentas:

As ferramentas que estão à disposição dos profissionais da saúde e dos programas nacionais são escassas ou inadequadas e a P&D, são praticamente inexistentes. Segundo um estudo recente, em 2007, menos de 0,5% de todos os fundos para P&D do mundo (US\$ 10 milhões) foram dedicados à doença de Chagas, e mais da metade desses fundos foi gasto em pesquisa básica. É urgente desenvolver novos tratamentos e diagnósticos mais seguros, eficazes, economicamente acessíveis e adaptados às necessidades dos pacientes. Devem-se empreender ações destinadas a fomentar e dar apoio a inovações, com a seguinte finalidade:

- Incentivar a inovação de ferramentas para a doença de Chagas, que deverão incluir:
 - desenvolvimento contínuo de novos regimes de tratamento ou de combinações que tornem o tratamento mais curto;
 - desenvolvimento de novas ferramentas de diagnóstico

que incluam um teste definitivo para a cura e um teste de diagnóstico rápido;

– fácil acesso ao conhecimento de novas classes de compostos e aos medicamentos existentes que são comercializados para outras indicações.

- Aumentar a capacidade de pesquisa clínica para avaliar e guiar o desenvolvimento de novas ferramentas e facilitar seu uso.
- Apoiar novas abordagens para a regulamentação e aprovação de novas ferramentas de tratamento, inclusive de mecanismos de via acelerada (fast-track) e a utilização de biomarcadores, para acelerar o acesso a novas descobertas.
- Aumentar o financiamento público e privado de P&D Chagas, incluindo:
 - Mecanismos "push" que incluam investimentos em todas as etapas de P&D para novos diagnósticos e medicamentos, no setor público e privado, inclusive nos países onde a doença é endêmica
 - Mecanismos "pull" tais como garantir o mercado através do Fundo Estratégico para países onde Chagas é endêmica e preços diferenciados para países desenvolvidos; também através da busca de incentivos inovadores destinados a catalisar a P&D (por ex., fundos para prêmios, vales para revisão prioritária do FDA, etc.)
- Estimular liderança política:
 - Adotar uma resolução da OMS sobre a doença de Chagas que faça frente à necessidade de mais P&D.
 - Implementar a resolução da OPAS sobre a eliminação das doenças negligenciadas e outras infecções relacionadas com a pobreza.

Publicações Científicas Recentes sobre a Doença de Chagas

1: Ribeiro I, Sevcik AM, Alves F, Diap G, Don R, Harhay MO, Chang S, Pecoul B., New, Improved Treatments for Chagas Disease: From the R&D Pipeline to the Patients, in PLoS Negl Trop Dis 3(7): e484.

2: Franco-Paredes C, Bottazzi ME, Hotez PJ (2009). The Unfinished Public Health Agenda of Chagas Disease in the Era of Globalization. *PLoS Negl Trop Dis* 3(7): e470.

3: Yun O, Lima MA, Ellman T, Chambi W, Castillo S, et al. (2009). Feasibility, Drug Safety, and Effectiveness of Etiological Treatment Programs for Chagas Disease in Honduras, Guatemala and Bolivia: 10-Year Experience of Médecins Sans Frontières, in PLoS Negl Trop Dis 3(7): e488.

4: Chatelain E, Don R., Drug discovery for neglected diseases: View of a public-private partnership in Antiparasitic Antibacterial Drug Discovery, Paul M. Selzer (Ed); 2009 Apr: Wiley-Blackwell.

5: Isotet JR, Natural Products for Neglected Diseases: A Review, in Current Organic Chemistry 2008 May; 12 (8): 643-666.

6: Tarleton RL, Reithinger R, Urbina JA, Kitron U, Görtler RE., The Challenges of Chagas Disease - Grim Outlook or Glimmer of Hope? In Plos Med 2007 Dec; 4 (12): 1852-1857.



Lançamento da campanha 'Acorde Agora: é hora de tratar a doença de Chagas' no Rio de Janeiro



© Guemberg Britto/OC/Fiocruz

Doença do sono: OMS oferece tratamento desenvolvido pela DNDi e parceiros

A NECT (Terapia de combinação de Nifurtimox e Eflornitina) foi disponibilizada aos pacientes e é o primeiro novo tratamento surgido em 25 anos contra a tripanossomíase humana africana (THA), ou doença do sono. A terapia de combinação NECT consiste na coadministração simplificada de nifurtimox por via oral e de eflornitina injetável. Desenvolvida pela DNDi e seus parceiros, a NECT reduz pela metade os custos do tratamento e diminui as injeções intravenosas de eflornitina de 56 para 14. Também reduz o tempo de internação de 14 para 10 dias, o que torna o tratamento muito mais conveniente para os pacientes. A terapia NECT requer só duas infusões por dia, administradas durante o dia, o que facilita o trabalho da equipe de saúde, e faz com que o tratamento seja mais adequado aos lugares afastados e de poucos recursos. Os países endêmicos já deram início ao processo de aquisição do novo tratamento através da Organização Mundial da Saúde (OMS). Mais informações em www.dndi.org. ■

Pfizer e DNDi realizam avanços no campo da pesquisa internacional, na luta contra as doenças tropicais negligenciadas.

Pfizer Inc. e a iniciativa Medicamentos para as Doenças Negligenciadas (DNDi) assinaram um convênio com o objetivo de obter avanços na batalha contra a tripanossomíase humana africana (THA), a leishmaniose visceral (LV) e a doença de Chagas que afetam as populações vulneráveis do mundo em desenvolvimento. Em virtude deste convênio, a DNDi terá acesso à biblioteca da Pfizer de novas entidades químicas para encontrar compostos que potencialmente possam converter-se em novos tratamentos. A triagem para a THA será realizada pelo Instituto Eskitis para Terapias Celulares e Moleculares da Universidade Griffith de Brisbane, na Austrália, e para a LV e a doença de Chagas, no Instituto Pasteur da Coréia. Para ver o comunicado de imprensa acesse o site: www.dndi.org. ■

DNDi recebe US\$ 15 milhões da Fundação Bill e Melinda Gates para desenvolver um novo e promissor medicamento contra a doença do sono

A iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas (DNDi) recebeu uma doação da Fundação Bill e Melinda Gates para o desenvolvimento de um novo medicamento para tratar a tripanossomíase humana africana (THA), conhecida também como doença do sono, uma doença mortal que ameaça 60 milhões de pessoas na África Subsaariana. A doação no valor de US\$ 15 milhões será entregue à DNDi ao longo de cinco anos e será utilizada para realizar estudos clínicos com o fexinidazol, que é atualmente o único candidato a medicamento em desenvolvimento clínico no mundo dedicado à doença do sono. Para ver o comunicado de imprensa acesse o site www.dndi.org. ■

A atriz brasileira Vera Holtz atua pela doença de Chagas

A atriz brasileira Vera Holtz emprestou seu carisma para a campanha lançada pela DNDi contra a doença de Chagas, ao gravar um documentário sobre esta que é considerada a mais negligenciada de todas as doenças.

— Como você se envolveu com a campanha da DNDi?

— Fui convidada para fazer parte desta campanha, e me interessei logo de cara porque naquele momento percebi que era de fato uma doença muito negligenciada. A recordação que eu tinha da doença de Chagas era dos tempos de escola, quando eu ainda morava em Tatuí, uma pequena cidade do interior de São Paulo, próxima a regiões afetadas pela doença. Eu praticamente nunca mais tinha ouvido falar de Chagas de uma forma mais abrangente. Visitando uma amiga num hospital em São Paulo, que acabara de fazer uma cirurgia, comentei com ela e com outras pessoas no quarto sobre o convite, e para minha surpresa, das seis pessoas que ouviram a história, três delas tinham alguma relação com a doença de Chagas. Uma mãe, um parente ou um amigo próximo tinham Chagas ou já haviam morrido da doença. Foi então que eu decidi me envolver e conhecer melhor essa doença que para mim, até aquele momento, existia apenas em livros.

— E como foi conhecer a realidade da doença de Chagas?

— Foi uma experiência inesquecível. Uma semana depois de ter aceitado o convite, saímos em viagem para Recife para conhecer o lado real de Chagas que eu não conhecia. Nossa primeira compromisso foi no Pronto Socorro Cardíaco de Pernambuco (PROCAPE) no Hospital Oswaldo Cruz, onde funciona um dos maiores ambulatórios de Chagas do país. Fui recepcionada por médicos e por alguns dos pacientes que criaram a primeira Associação de Portadores de Chagas do mundo. O coordenador do ambulatório, Dr. Wilson de Oliveira, nos deu uma aula sobre a doença de Chagas desde os aspectos clínicos e epidemiológicos às questões sócio-econômicas relacionadas à doença. Mas foi no contato com os pacientes que eu percebi como uma sociedade excluiu aquelas pessoas, ao negar a existência de Chagas, ao negligenciá-la, como diriam vocês.

— Foi uma experiência valiosa para você?

— Apesar de ter sido uma experiência maravilhosa, foi de muito sofrimento para mim, por me sentir parte dessa sociedade excluída. Pacientes de outras doenças como o câncer, embora ainda existam muito medo e preconceito, são em parte bem acolhidos pela sociedade, não apenas pela compaixão, mas com respostas práticas nas áreas da ciência e das políticas públicas. Mas quem se interessa pelos pacientes de Chagas? Além do tratamento precário, quase inexistente, quem dá atenção às suas angústias e frustrações? É como se eles estivessem sofrendo no vazio, no escuro. Esquecidos, escondidos, sem voz. E o que é pior, sem esperanças. ■

Candidato a medicamento para a doença do sono em desenvolvimento pela DNDi

Em novembro de 2009, na 58ª Assembléia Anual da Sociedade Norte-americana de Medicina e Higiene Tropical realizada em Washington DC, a DNDi anunciou o desenvolvimento de um novo componente que potencialmente pode simplificar o tratamento da tripanossomíase humana africana. O medicamento candidato foi desenvolvido a partir de uma nova tecnologia química para novos medicamentos contra infecções cuja licença a DNDi obteve, em 2007, da Anacor, uma empresa de biotecnologia sediada em São Diego. Esta nova tecnologia tem sido o foco principal de uma equipe dedicada à descoberta de medicamentos, patrocinada pela DNDi e que trabalha na Scynexis Inc., na Carolina do Norte e na Universidade Pace, em Nova Iorque. Este trabalho culminou na produção do novo candidato clínico, o SCYX 7158, que durante o ano de 2010 será submetido a ensaios preclínicos de segurança. Está previsto dar início, no começo de 2011, aos ensaios clínicos do SCYX7158 como um medicamento para tratamento oral de curta duração, destinado à segunda fase da doença do sono. ■

Índia e Brasil entre os maiores financiadores públicos para as doenças negligenciadas

As descobertas do relatório G-FINDER indicam que quase US\$ 3 bilhões foram gastos em 2008, no desenvolvimento de novos produtos para as doenças negligenciadas, no entanto menos de 5% foi gasto em doenças provocadas por cinetoplastidas. O Brasil e a Índia estão entre os principais governos do mundo que contribuem com recursos, investindo US\$ 36,8 milhões e US\$ 32,5 milhões (1,7%) respectivamente. O governo dos Estados Unidos foi o maior doador de recursos com US\$ 1,3 bilhões, seguido pela Comissão Europeia (US\$ 129,9 milhões) e o Reino Unido (US\$ 103,3 milhões). Embora a P&D estivesse quase estagnada, em 2008, com cortes de recursos ou paralisação em muitos países, existiram importantes contribuições que significaram um aumento bruto de US\$ 100,1 milhões (3,9%) para as doenças negligenciadas no mundo, nesse ano. Para obter mais informação acesse o site: www.thegeorgeinstitute.org. ■

Eventos: ASTMH 2009 em Washington DC, EUA

Em novembro de 2009, a DNDi participou da reunião da Sociedade Norte-americana de Doenças Tropicais e Higiene (ASTMH) celebrada



em Washington DC. Foi realizado um simpósio em conjunto com a sanofi aventis sobre farmacovigilância de novos tratamentos contra a malária. A DNDi organizou também um simpósio

sobre o ASMQ, o tratamento de dose fixa para a malária, que combina artesunato e mefloquina. Ver mais dados em www.dndi.org. ■

Gente nova na DNDi

Conselho Diretor

Representante de pacientes: Prof. Md. Abul Faiz, Professor de Medicina do Sir Salimullah Medical College Mitford, Dhaka, Bangladesh.

Comitê Científico Consultivo

- Dr. Federico Gómez de Las Heras, aposentado, ex Diretor de Pesquisas e Diretor do Programa de Descoberta de Medicamentos para Doenças dos Países em Desenvolvimento da GlaxoSmithKline, Madri, Espanha.
- Dr. Faustino Torrico, Professor de Parasitologia e Infectologia, Universidade Mayor de San Simón, Cochabamba, Bolívia.

DNDi AMÉRICA LATINA
 Drugs for Neglected Diseases Initiative
 Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas

Publicado pela Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas e copyright realizado em nome da mesma instituição

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

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

Conselho Editorial: B. Pécul, S. Chang, J.-F. Alesandrini, E. Stobbaerts.

Gerente de Newsletter: S. Kaenzig/E. van Beek

Copy-Editors: S. Davies

Design: www.brief.fr

Editoração: Vento Sul Design

Gráfica: www.stampaa.com.br

Créditos de Fotografias: DNDi a não ser que seja indicado algo diferente