

Plano Estratégico para Pesquisa Clínica em Doença de Chagas da Fundação Oswaldo Cruz

Apresentação

A pesquisa clínica no âmbito da Presidência da Fiocruz tem como objetivo fortalecer o desenvolvimento tecnológico, contribuindo para a pesquisa translacional, e a inovação das abordagens e produtos para o cuidado da saúde da população brasileira. Por meio da pesquisa clínica é possível avaliar a segurança, eficácia, efetividade e implementação de novas abordagens terapêuticas, diagnósticas ou profiláticas. Para indução sistemática das pesquisas clínicas que tenham como objetivo o desenvolvimento tecnológico de produtos e abordagens para o enfrentamento da doença de Chagas (DC), e uso no Sistema Único de Saúde (SUS), foi elaborado este Plano estratégico para pesquisa clínica em parceria com o Programa de Pesquisa Translacional em doença de Chagas (Fio-Chagas). Este documento visa elencar as prioridades da pesquisa clínica para este agravo que devem ser endereçadas em um período de dez anos. Novas prioridades de pesquisa serão incluídas neste documento vivo que deve refletir os anseios da população, comunidade científica e o futuro das tecnologias na área. Este documento deve alinhar os esforços da comunidade científica e financiamentos da Fiocruz com outras iniciativas mundiais promovendo o sinergismo e reduzindo a replicação de esforços entre estas ações para alcance dos objetivos comuns.

O Fio-Chagas - Programa de Pesquisa Translacional em doença de Chagas da Fiocruz – foi estruturado junto a Vice-Presidência de Pesquisa e Coleções Biológicas e hoje conta com mais de 130 profissionais em todas as Unidades da Fiocruz. As prioridades de pesquisa que constam nestas recomendações e que incluam pesquisa envolvendo seres humanos foram referenciadas neste documento.

Para este plano estratégico usa-se a seguinte definição de pesquisa envolvendo seres humanos, que é a pesquisa que, individual ou coletivamente, tenha como participante o ser humano, em sua totalidade ou partes dele, e o envolva de forma direta ou indireta, incluindo o manejo de seus dados, informações ou materiais biológicos.

Introdução

A doença de Chagas (DC), cujo agente etiológico é o *Trypanosoma cruzi*, é uma das maiores endemias brasileiras, antes confinada especialmente a áreas rurais das Américas do Sul e Central, entretanto, atualmente apresenta-se também em áreas urbanas, como consequência do êxodo rural do século XX. A situação epidemiológica desta doença no Brasil mudou substancialmente nas últimas décadas em relação ao surgimento de novos casos, como resultado das ações de controle do principal vetor não autóctone, o *Triatoma infestans*, das transformações ambientais e de ordem econômica e social. Contudo, as estimativas atuais indicam que provavelmente, de 1,0 a 2,4% de nossa população esteja infectada. Considerando as projeções das estimativas de prevalência de infecção por *T. cruzi* de 2020 existiriam no Brasil, na população acima de 25 anos, 819.351 pessoas na forma indeterminada, 409.676 pessoas na forma cardíaca e 136.559 pessoas na forma digestiva. Como reflexo, permanece elevada a carga de morbimortalidade no país, sendo a DC uma das quatro maiores causas de morte por doenças infecciosas e parasitárias, além de ser a principal doença negligenciada no Brasil. Contudo, novos casos da DC aguda têm sido notificados nos Estados de Amazonas, Pará e Pernambuco, entre outros, com importância em saúde pública, com expressão nacional devido a transmissão oral e transmissão concomitantes por vetores. Não há dados oficiais sobre a prevalência da doença crônica levantados nem por pesquisas, nem por sistema de registro, efetivo atualmente no Sistema de Notificações (SINAN) apenas para casos agudos, ainda que a notificação de casos crônicos tenha se tornado obrigatória desde 2020. As migrações humanas, em busca de qualidade de vida, levaram à globalização de portadores da DC, com ou sem diagnóstico ou evidência da doença. Um grande contingente de migrantes de regiões endêmicas para DC está em grandes centros urbanos desde a década de 50. Estimativas internacionais apontam que apenas 10% dos portadores de DC no mundo são diagnosticados, e 1% é tratado.

A DC é considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma das Doenças Tropicais Negligenciadas (NTD) com metas globais de eliminação como problema de saúde pública na Agenda 2030 através do Objetivo de Desenvolvimento Sustentável

(ODS) número 10 (reduzir a carga de doenças transmissíveis e eliminar doenças negligenciadas / transmissíveis por vetores). A transmissão por transfusão de sangue e transplante de órgãos foi praticamente eliminada, enquanto a transmissão vetorial do *T. cruzi* foi grandemente reduzida no Brasil, e esforços tem sido feitos para redução da transmissão materno infantil, mas não temos até o momento uma perspectiva para a eliminação da DC como um problema de saúde pública. Alterações climáticas, migrações e urbanização e transmissão oral necessitam ser integralizadas às dimensões econômicas, ambientais, sociais e de novas tecnologias. Novos métodos diagnósticos, novas estratégias farmacológicas ou não-farmacológicas, identificação de marcadores de progressão para a forma cardíaca e digestiva, preditores de cura, mortalidade e eventos cardiovasculares, através do olhar da medicina de precisão, aliados a vigilância molecular do parasita, podem representar soluções promissoras para reduzir o impacto negativo da DC, minimizar o risco de mortalidade e eventos cardiovasculares e melhora da qualidade de vida com custo/benefício favoráveis à sua implementação no SUS.

Prioridades para fomentar a pesquisa clínica em doença de Chagas com foco na geração de conhecimento para o SUS

1. Prioridades de ensaios clínicos;
2. Prioridades para diagnóstico sorológico e molecular;
3. Prioridades para vigilância epidemiológica;
4. Prioridades para assistência integral ao portador DC;
5. Prioridades para identificação de marcadores de cura, progressão e de eventos cardiovasculares e digestivos;
6. Prioridade para aprimorar o conhecimento na interação parasito-hospedeiro humano;
7. Prioridade para criação de biobanco das amostras biológicas de portadores da DC.

1. Prioridades em ensaios clínicos para avaliar a eficácia e segurança de novos fármacos e formulações incluindo a profilaxia

Curto prazo

- Avaliação da eficácia e segurança de medicamentos tripanocidas usados de forma isolada ou associados com novos medicamentos ou reposicionados (ensaios clínicos de fase II-III).
- Avaliação da eficácia e segurança de formulações terapêuticas, incluindo farmacovigilância

Médio/ longo prazo

- Avaliação da eficácia e segurança de medicamentos tripanocidas usados de forma isolada ou associados com novos medicamentos ou reposicionados
- Avaliação de segurança, prova de conceito e eficácia de novos medicamentos com perfil de segurança comprovado em estudos pré-clínicos para primeiro uso em humanos (ensaios clínicos de fase I).
- Avaliação de eficácia e segurança de vacinas.

2. Prioridades para desenvolvimento de testes de diagnóstico sorológico e molecular

Curto prazo

- Avaliação clínica de testes de diagnóstico sorológico e molecular, e estratégias de uso, para a DC aguda ou na fase crônica, em diversos cenários epidemiológicos e condições geocobiossociais.

- Avaliação de testes *point-of-care* (POC) para triagem diagnóstica de *T. cruzi* e em sinergia com os *target product profiles* (TPP) disponíveis.

Médio/ longo prazo

- Validação de (novas) ferramentas sorológicas e moleculares para o diagnóstico da DC aguda.
- Validação de (novas) ferramentas sorológicas e moleculares para confirmação diagnóstica da DC crônica.

3. Prioridades para vigilância epidemiológica

Curto prazo

- Inquérito soropidemiológico nas populações residentes em áreas endêmicas nas diversas regiões do Brasil para definição de soropositividade da população exposta ao *T. cruzi*, tratamento precoce, notificação dos casos crônicos e avaliação de falha terapêutica.
- Estudos de melhoria e desenvolvimento de Sistemas de Informação em Saúde na Atenção Básica, voltados para a DC.

Médio /longo prazo

- Uso dos dados do Sistemas de Informação do MS para avaliação da redução da transmissão da DC e modelos de transmissão da doença aguda e avaliação de efetividade de intervenções.

4. Prioridades para assistência integral ao portador DC

Curto prazo

- Avaliação de variáveis epidemiológicas, fatores clínicos e terapêuticos não farmacológicos, e qualidade de vida no contexto da atenção integral e multiprofissional em pacientes com DC.

Médio e longo prazo

- Avaliação de variáveis epidemiológicas, fatores clínicos e terapêuticos não farmacológicos no contexto da atenção integral e multiprofissional na progressão clínica, eventos cardiovasculares e sobrevida.

5. Prioridades para identificação de marcadores de cura, progressão da doença e de eventos cardiovasculares e digestivos, incluindo estratégias de medicina de precisão

Curto prazo

- Avaliação de cura, progressão da doença, a refratariedade das medicações cardioprotetoras, ao uso de drogas tripanocidas, em distintas áreas do país, através de estudos imunológicos, genéticos, metabólicos (metabolômica e lipidômica), proteômico e de microbiôma, em pacientes com DC na fase aguda e crônica.

Médio e longo prazo

- Avaliação de biomarcadores de cura, progressão da doença e no prognóstico de eventos cardiovasculares e digestivos, empregando dados clínicos e terapêuticos em pacientes com DC com diferentes perfis de comorbidades e sociodemográficos (étnicos, de gênero e idade).

6. Prioridade para aprimorar o conhecimento na interação parasito hospedeiro humano

Curto e médio prazo

- Avaliação multicêntrica, em distintas áreas do país para avaliação da interação entre diferentes linhagens (DTU) de *T. cruzi* em pacientes com DC aguda e crônica, associados a diferentes perfis clínicos, sociodemográficos (tais como etnia, gênero, idade, etc.), comorbidades e na suscetibilidade aos medicamentos antiparasitários e na resposta aos testes diagnósticos.

7. Prioridade para criação de biobanco de amostras biológicas de portadores da DC

Médio e longo prazo

- Utilização das amostras depositadas no biobanco de portadores de DC para identificação de novos métodos diagnósticos, sorológicos e/ou moleculares, biomarcadores de progressão da cardiopatia e/ou digestiva e/ou de cura terapêutica.

8. Referências

- Coalición Chagas 2022. Bogotá Manifesto. <https://dndi.org/wp-content/uploads/2022/11/ChagasPlatform-ChagasCoalition-BogotaManifesto-Sept2022-ENG.pdf>
- Consenso brasileiro em doença de Chagas. João Carlos Pinto Dias et al. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. Epidemiol. Serv. Saúde, 7 Brasília, 25(núm. esp.): 7-86, 2016. <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/doenca-de-chagas/ii-consenso-brasileiro-em-doenca-de-chagas-2015.pdf/view>
- Ministério da Saúde. Guia para notificação da DC crônica no Brasil. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/doenca-de-chagas/arquivos/2023/guia-para-notificacao-de-doenca-de-chagas-cronicas-dcc>.
- Ministério da Saúde, Brasil Boletim Epidemiológico,. <http://chagas.fiocruz.br/wp-content/uploads/2021/11/Boletim-epidemiologico-2020.pdf>
- Ministério da Saúde, Brasil Boletim Especial de doença de Chagas - Número especial - Abril de 2022. <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2022/boletim-especial-de-doenca-de-chagas-numero-especial-abril-de-2022/view>.
- Pan American Health Organization. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas disease. Washington, D.C.: PAHO; 2019. https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49653/9789275120439_eng.pdf
- Pan American Health Organization - Neglected Infectious Diseases Elimination Initiative. <https://www.paho.org/en/disease-free-generations>



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz
Vice-presidência de Pesquisa e
Coleções Biológicas

- Pan American Health Organization - <https://www.paho.org/pt/noticias/13-4-2021-opas-70-das-pessoas-com-chagas-nao-sabem-que-estao-infectadas>.
- Pan American Health Organization. Guia vigilância para doença de Chagas aguda. bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_prevencao_doenca_chagas.pdf
- WHO. A road map for neglected tropical diseases 2021–2030. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240010352>.