



OFICINA DE PRIORIDADES DE PESQUISA SOBRE DOENÇAS NEGLIGENCIADAS

Prioridades de Pesquisa e Inovação em Doença de Chagas

Tânia C. A. Jorge (Coordenadora) - IOC/Fiocruz

Bianca Zingales (Relatora) - USP

Soraya Santos (MS) - PNCDC

Edécio Cunha Neto - USP

Sebastião Aldo Valente - IEC/PA

Wanderley de Souza - SCTI/RJ

Egler Chiari - UFMG

Alejandro O. Luquetti - UFGO

José O. Previato - UFRJ

José Rodrigues Coura IOC/Fiocruz

Zaida Yadon OPAS



Prioridades de Pesquisa em Doença de Chagas

1 - AMAZÔNIA

2 - Estudo de vetores

3 - Busca de novas drogas e aperfeiçoamento da quimioterapia

4 - Busca de marcadores de evolução e prognóstico da doença de Chagas crônica e de resistência do *Trypanosoma cruzi* a drogas.



1-Carga da doença e tendências epidemiológicas

Considerações

- As estimativas atuais sugerem a existência de 2 a 3 milhões de infectados.
- Nas regiões sul, sudeste, centroeste e nordeste reduziu-se acentuadamente a transmissão vetorial intradomiciliar e transfusional. Há alguns focos de *T. infestans* remanescentes na Bahia, Rio Grande do Sul e Minas Gerais.
- Por outro lado, a presença de doença de Chagas na Amazônia passou a ser claramente evidenciada, seja a partir do diagnóstico de microepidemias de casos agudos, seja a partir da integração da vigilância de Chagas ao programa de vigilância em malária (diagnóstico por gota espessa).
- Foram registrados cerca de 480 casos de Chagas agudo sintomático na Amazônia Ocidental nos últimos 40 anos, numa área considerada INDENE. Nos últimos dois meses, 3 casos. Cerca de 1% dos casos febris, negativos para malária, são *T. cruzi*. Aparentemente não há barbeiros domiciliados. Dos casos agudos ~70% por via oral e ~30% vetorial.



1- Prioridade de Pesquisa : AMAZÔNIA

- Determinação dos mecanismos de transmissão de *T. cruzi* para humanos.
- Ecologia dos ciclos de transmissão e avaliação de riscos e impacto do desmatamento.
- Caracterização das espécies de triatomíneos; Relações sistemáticas e filogenéticas das populações; Mapeamento de ecótopos; Processo de domiciliação e potencial vetorial.
- Isolamento de cepas de *T. cruzi* e genotipagem. Determinação da suscetibilidade a Benzonidazol.
- Desenvolvimento de estudos clínico-parasitológicos de pacientes de casos autóctones; Com ênfase na clínica da fase aguda por transmissão oral.
- Inovação em tecnologias de controle e vigilância entomológica
- Estudos de geo-referenciamento de casos agudos e transmissão vetorial.
- Desenvolvimento de sistemas de integração e disponibilização de dados (casos humanos e vetores).

NOTA: Recomenda-se que o estudo seja desenvolvido por REDES, articulando grupos emergentes e consolidados da região.



2- Controle da Doença e Controle do Vetor Extra-Amazônia

Considerações

Transmissão vetorial intra-domiciliar por *Triatoma infestans*, controlada.

Lembrar que há 52 espécies de vetores.

- Conhecemos pouco da biologia de nossos vetores. Daí, incertezas quanto a estratégias de controle.

- Problema relacionado com uma doença de baixa incidência:
SUSTENTABILIDADE DA VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA.

- Transmissão transfusional controlada.

- Transmissão oral é a via natural de infecção no ambiente silvestre e responsável por diversos surtos recentes.

- Transmissão Congênita – baixa (em média cerca de 1%). Grande variabilidade regional. Maior taxa na região SUL. No Brasil bem menor que em outros países como (Bolívia e Paraguai). A razão desta característica “brasileira” é desconhecida.



2 - Prioridade de Pesquisa - Estudo de vetores

- Reconhecimento de espécies, características da distribuição em ecótopos naturais e peri-domicílio, estudo da capacidade e competência vetorial, em especial das espécies *P. megistus*, *T. braziliensis*, *T. pseudomaculata*, *T. sordida*, *T. rubrovaria*, *P. lutzi*.
- Sensibilidade e resistência de espécies de triatomíneos a inseticidas.
- Estudo sobre os padrões físicos das moradias e sua vulnerabilidade à invasão ou instalação do vetor.
- Identificação de vetores potencialmente relacionados com surtos (micro-epidemias)
- Estudos de biologia do vetor, fonte alimentar e/ou de sua interação com grupos de *T. cruzi*.



3- MANEJO DE PACIENTES:

A - Terapia

Considerações

Benzonidazol: cura de 10% de formas antigas (fase crônica); 50-60% de crianças (10-12 anos, fase recente); > 80% de fase aguda.

Efeitos colaterais. BZ em vistas de ser produzido por LAFEPE.

Posaconazol, em fase de ensaio clínico

Necessidade de desenvolvimento de novas drogas para tratamento. Brasil deve assumir liderança nas Américas por associar potencial científico e produtor. Carga da Doença nas Américas (10-16 milhões) e países que ainda não interromperam a transmissão. Aproveitar a situação do Mercosul, parcerias entre instituições produtoras de medicamento e outros produtos.

OPORTUNIDADE: Os dados do sequenciamento do genoma dos três Tryps mostram cerca de 6000 genes comuns e conservados. Alguns constituem alvos para o desenvolvimento de novas terapias que podem ser comuns aos três Tryps.



3-Prioridades de Pesquisa - Busca de novas drogas e aperfeiçoamento da quimioterapia

•**Pesquisa básica:**

- Utilização de dados do genoma para definição de vias metabólicas específicas. Bioinformática, genômica, proteômica, bioquímica e biologia celular na identificação de novos alvos de drogas.
- Padronização de ensaios de monitoramento da eficácia de cura parasitológica para avaliação de tratamento (em rede associada com pesquisa clínica).

Pesquisa pré-clínica e clínica

- Ensaios clínicos em pacientes crônicos de drogas com potencial terapêutico para T. cruzi e já existentes no mercado.

Estudos de otimização do uso do benzonidazol em associação a outros potenciais tripanocidas e/ou imunomoduladores.



4- MANEJO DE PACIENTES

B- Marcadores de evolução da Doença e prognóstico

Considerações

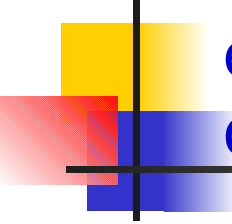
Há grande diversidade na distribuição geográfica das manifestações da doença de Chagas (forma indeterminada, cardíaca e digestiva). Como também há heterogeneidade na gravidade das manifestações.

Há evidências que **sugerem** que a diversidade genética do parasita e carga parasitária seriam responsáveis pelas diferentes manifestações e sua gravidade.

Também há **evidências** de que **certos loci genéticos** do humano estariam associados com maior gravidade de manifestações cardíacas e menor sobrevida.

Não há método padronizado e validado para a determinação de carga parasitária.

Há pouco conhecimento do controle da replicação intracelular do parasita e da transição entre os estágios de evolução clínica. Não há marcadores de prognóstico.



4- Prioridade de Pesquisa - Busca de Marcadores de evolução e prognóstico da doença de Chagas crônica e de resistência do *Trypanosoma cruzi* a drogas.

- Busca de marcadores moleculares em isolados do parasita e em pacientes chagásicos que possibilitem a identificação da transição entre os estágios clínicos da doença crônica, com uso de genômica, proteômica, e novas tecnologias, com vistas a desenvolvimento de indicadores de prognóstico.
- Estudos para esclarecimento da fisio- e da imuno-patologia da doença crônica, em especial quanto a mecanismos de controle da multiplicação do *T. cruzi*.
- Estudos do perfil de resistência a drogas dos parasitas isolados de diferentes formas clínicas, regiões geográficas e sua associação aos grupos de *T. cruzi*.



Prioridades de Pesquisa em Doença de Chagas

1 - AMAZÔNIA

2 - Estudo de vetores

3 - Busca de novas drogas e aperfeiçoamento da quimioterapia

4 - Busca de marcadores de evolução e prognóstico da doença de Chagas crônica e de resistência do *Trypanosoma cruzi* a drogas.



Recomendações:

- Projetos de médio (apoio individual ou de redes) e grande porte (apoio a redes)
- Coordenador de projeto com experiência e produção científica no tema do projeto
- Equipes de pesquisa com pelo menos 1 doutor ou com a participação certificada de um consultor senior.
- Não priorizamos estudos multi-cêntricos