

Programa Final

Ciclo Carlos Chagas de Palestras - 100+13: O tempo não para A independência de produção de medicamento espera proclamação

Webinar – CanalIOC do Youtube
<https://www.youtube.com/canalioc>

Organizadores – IOC/Fiocruz
André Roque, Joseli Lannes, Tania Araújo-Jorge e Rubem Menna-Barreto

07/04

Manhã

9:00h – Abertura (falas de 3 minutos)

Presidente da Fiocruz Dra. Nísia Trindade Lima – **a confirmar**

Vice-Presidente de Pesquisa e Coleções Biológicas Dr Rodrigo Correa-Oliveira

Diretora do IOC Dra. Tânia C. de Araújo-Jorge,

Presidente da Associação RioChagas – Sra. Josefa de Oliveira

Organização do CCCP: Dr. André Roque, Dra. Joseli Lannes, Dr. Rubem Menna-Barreto

9:30h-11:30hs

Fronteiras do conhecimento da ecologia de Tripanossomatídeos

9:30hs - 9:50hs - O caráter multidisciplinar da ecologia dos tripanossomatídeos:
lacunas e desafios - Dra. Ana Maria Jansen

9:50hs - 10:10hs - Surpresas que as ferramentas moleculares nos têm proporcionado
- Dra. Maria Augusta Dario

10:10hs - 10:30hs - Sintaxe espacial da Ecologia dos tripanossomatídeos - Dra.
Samanta Xavier

10:30hs - 10:50hs - Revelando incertezas amostrais da ecologia dos
tripanossomatídeos - Msc. Raphael Testai, doutorando BCS

10:50hs - 11:30hs - Debate

Tarde

13:30hs – 15:00hs – Parte 1

**Terapias farmacológicas para a fase crônica da doença de Chagas do pré-clínico
ao clínico**

13:30hs – 13:50hs: Multiterapia para a cardiopatia chagásica crônica: estudos pré-
clínicos e desafios para cruzar o “vale da morte” – Dra. Joseli Lannes/IOC

13:50hs – 14:10hs: Por que é importante o tratamento etiológico na Forma
Indeterminada da doença de Chagas? – Dr. Alejandro Marcel Hasslocher-Moreno/INI

14:10hs – 14:30hs: Selênio na terapia da forma cardíaca da doença de Chagas – Dra.
Tania Araújo-Jorge/IOC

14:30hs - 15:00hs - Debate

Tarde

15:00hs – 16:30hs – Parte 2

Terapias não-farmacológicas para a fase crônica da doença de Chagas do pré-clínico ao clínico

15:00hs – 15:20hs: Estabelecimento do modelo de doença de Chagas crônica indeterminada: insights do efeito do exercício físico sobre cardiomiopatia – Dr. Rubem Menna-Barreto

15:20hs – 15:40hs: Determinantes da capacidade funcional e impacto do exercício físico nos aspectos físicos e mentais de pacientes com cardiomiopatia chagásica – Dr. Henrique Silveira Costa/UFMG

15:40hs – 16:00hs: Acolhimento do paciente afetado pela doença de Chagas: muito além do tratamento – Dra. Cristina Carrazzone/PROCAPE/UPE

16:00hs - 16:30hs - Debate

08/04

Manhã

9:00 - 10:00h

Mini-palestras por jovens pesquisadores – **4 resumos** a serem selecionados dos resumos recebidos (8 minutos apresentação e 3 minutos de discussão)

10:00h - 12:30hs – Centro de Estudos do IOC

Um poeta nos visita – Momento de Poesia com Antonio Orlando Nomeriano (5-10min)

Mesa redonda: Em busca da independência de produção de medicamento e da formulação pediátrica

20 min: **título a confirmar** – Dr. Pedro Albajar/OMS

20 min: Acesso ao tratamento para Doença de Chagas no Brasil: perspectivas para a sustentabilidade da oferta de Benznidazol – Dra. Clara Alves/MSF

20 min: Mejora del acceso al tratamiento de la infección por *T. cruzi*: del diagnóstico descentralizado a la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas” – Andrea Marchiol/DNDi e María Jesus Pinazo/DNDi

20 min: Perspectivas de produção de IFA para produção de Benznidazol na Fiocruz – Dra. Núbia Boechat/FarManguinhos

Debatedores: Dr. Jorge Souza Mendonça – Diretor de FarManguinhos/Fiocruz

Dra. Tania C. de Araújo Jorge – Diretora do IOC/Fiocruz

CICLO CARLOS CHAGAS

DE PALESTRAS

10ª EDIÇÃO

**100+13: O TEMPO NÃO PARA
A INDEPENDÊNCIA DE PRODUÇÃO DE
MEDICAMENTO ESPERA PROCLAMAÇÃO**

IOC
Instituto Oswaldo Cruz

Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Por que é importante o tratamento etiológico na Forma Indeterminada da doença de Chagas ?

Alejandro Marcel Hasslocher-Moreno

7 de Abril de 2022

Fase Crônica

Formas Clínicas

Forma Indeterminada

Forma Cardíaca

Forma Digestiva

Forma Mista
(cardíaca e digestiva)

**FORMA
INDETERMINADA**

60%

**FORMA
CARDÍACA**

30%

**FORMA
DIGESTIVA**

10%

FORMA MISTA

Forma Cardíaca – Principais apresentações clínicas

1) CARDIAC RHYTHM

- > Sinus Node Dysfunction
- > Atrioventricular Block
- > Bundle Branch Block (most commonly RBBB +/- left anterior fascicular block)
- > Ventricular Arrhythmias (PVCs, VT)
- > Atrial Fibrillation

2) MYOCARDIAL ABNORMALITIES

- > Segmental Wall Motion Abnormalities (apical, inferior, inferolateral, lateral)
- > Global Wall Motion Abnormalities
- > Dilated Cardiomyopathy (left, right, or bi-ventricular)
- > Functional Mitral and/or Tricuspid Regurgitation

3) ANEURYSMS

- > Left Ventricular Apical
- > Other Left Ventricular Segments (mainly inferior and inferolateral walls)
- > Right ventricular (uncommon)

4) THROMBOEMBOLISM

- > Risk Factors: (left ventricular aneurysm, thrombus, systolic dysfunction, atrial fibrillation)
- > Stroke > Systemic

Forma Cardíaca – Desfechos Clínicos

Distúrbios de Ritmo cardíaco
(Desfibrilador)

Distúrbios de Condução do estímulo elétrico cardíaco
(Marcapasso)

Tromboembolismo
(AVC)

Insuficiência Cardíaca

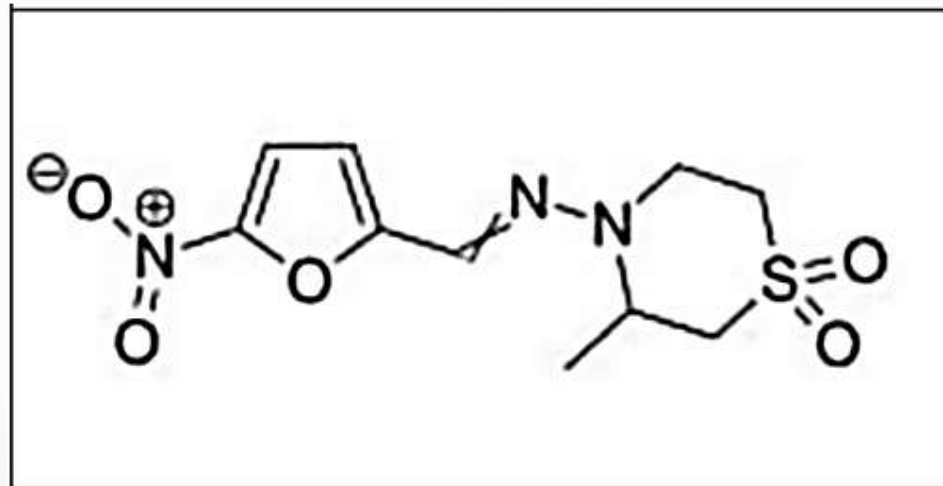
Fonte: NUNES. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management. A Scientific Statement from the American Heart Association (2018)

Tratamento Etiológico

Apenas duas drogas disponíveis no mercado

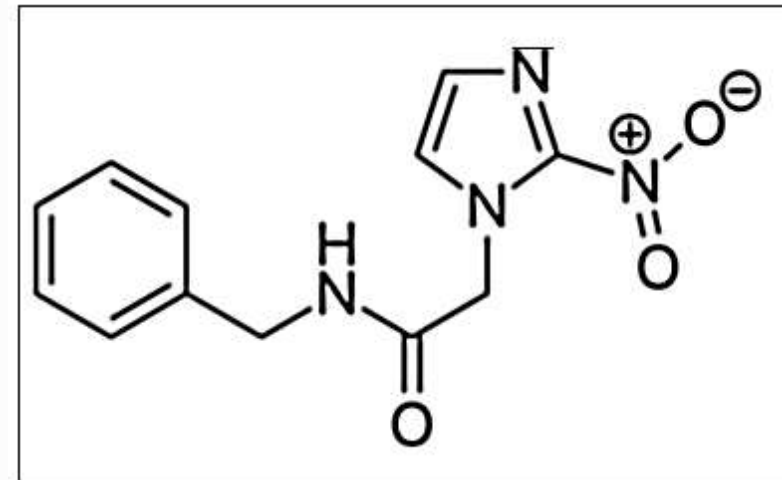
Nifurtimox (1969)

Produzido pela Bayer (El Salvador)



Benzonidazol (1971)

Produzido pelo: LAFEPE (BR) e ELEA (AR)



Tratamento Etiológico

Benzonidazol é a droga de primeira escolha no Brasil.

Nifurtimox é usado em caso de intolerância ao benzonidazol

Dose do Benzonidazol: adultos: 5 a 7 mg/kg/dia
crianças: 7 a 10 mg/kg/dia

Período de tratamento: 60 dias

Pacientes com mais de 60 quilos, acrescentam 1 dia por quilo a mais (ex: paciente de 70 quilos trata por 70 dias) com limite de até 80 dias (a partir de 80 quilos, todos tratam 80 dias)

Nos casos de intolerância ao Benzonidazol e ao Nifurtimox os derivados triazólicos podem ser utilizados com o intuito de reduzir a parasitemia (Posaconazol)



Síntesis de evidencia: Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Chagas

Organización Panamericana de la Salud¹

Fonte: Rev Panam Salud Publica 44, 2020

CONITEC Comissão Nacional de
Incorporação de
Tecnologias no SUS

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Chagas

Outubro/2018

Nº 397

Tratamento Etiológico e DTUs – *Trypanosoma cruzi*

B. Zingales et al./Infection, Genetics and Evolution 12 (2012) 240–253

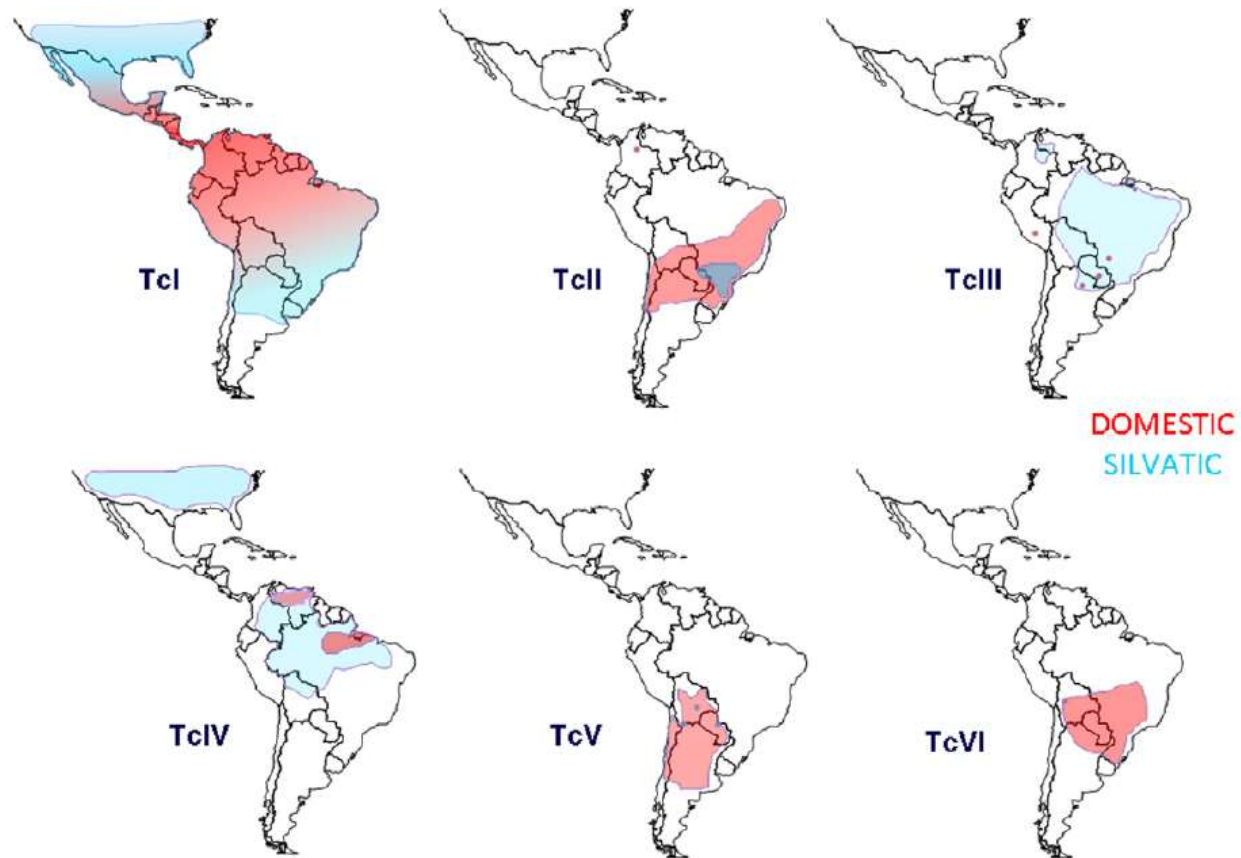


Fig. 2. Approximate geographical distribution of *T. cruzi* DTUs in domestic and silvatic transmission cycles.

Tratamento Etiológico

Critérios de Cura

- Parasitológico
- Sorológico
- Clínico (progressão de doença)



Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol. 94, Suppl. I: 357-362, 1999 **357**

Chagas Disease: Criteria of Cure and Prognosis

Eliane Dias Gontijo/⁺, Lúcia MC Galvão*, Silvana Eloi-Santos**

Departamento de Medicina Preventiva e Social *Departamento de Parasitologia, ICB,UFMG **Departamento de Propedêutica Complementar, Faculdade de Medicina, UFMG, Caixa Postal 340, 30130-100 Belo Horizonte, MG, Brasil

Indicações de tratamento – Doença de Chagas Crônica

Nível de Recomendação

Recém-Natos e crianças – Mandatório

Imunossuprimidos assintomáticos com alta parasitemia - Fortemente Recomendado

Mulheres em idade fértil – Fortemente Recomendado

Adultos jovens na Forma Indeterminada – Recomendado

Adultos na Forma Cardíaca sem disfunção ventricular < 50 anos – Recomendado

Adultos > 50 anos na Forma Indeterminada – Não tratar

Adultos na Forma Cardíaca com disfunção ventricular – Não tratar

Grávidas – Desaconselhável



© Pan American Health Organization 2019

Forma Indeterminada

Conceito

Indivíduo Assintomático

Exame Físico normal

ECG normal

Radiografia de Tórax normal

Esofagografia normal

Clister Opaco normal



VALIDADE DO CONCEITO DE FORMA INDETERMINADA DE DOENÇA DE CHAGAS

Considerando as controvérsias havidas sobre a validade do conceito da chamada *forma indeterminada* da doença de Chagas, inclusive com repercussões desfavoráveis para o paciente do ponto de vista médico, social e trabalhista, os participantes da I Reunião de Pesquisa Aplicada em Doença de Chagas realizada em Araxá (MG), no período de 13 a 15/12/1984, resolveram referendar os seguintes parâmetros para caracterizá-la:

1. Positividade de exames sorológicos e/ou parasitológicos;
2. Ausência de sintomas e/ou sinais da doença;

3. Eletrocardiograma convencional normal;
4. Coração, esôfago e colons radiologicamente normais.

Consideram ainda conveniente a manutenção deste conceito de forma indeterminada para avaliação clínica e estudos epidemiológicos tendo em vista o bom prognóstico dos casos.

Finalmente, enfatizam que em chagásicos incluídos nos critérios acima expostos quando submetidos a exames mais sensíveis podem ser observadas alterações o que, entretanto, não invalida o conceito aqui expresso.

Fonte: Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 18: 46, Jan-Mar, 1985

Forma Indeterminada – Artigos de revisão

**CICLO
CARLOS
CHAGAS**
DE PALESTRAS
10ª EDIÇÃO

100+13: O TEMPO NÃO PARA
A INDEPENDÊNCIA DE PRODUÇÃO DE
MEDICAMENTO ESPERA PROCLAMAÇÃO

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical
22(3): 147-156, Jul-Set, 1989

THE INDETERMINATE FORM OF HUMAN CHRONIC CHAGAS' DISEASE A CLINICAL EPIDEMIOLOGICAL REVIEW

João Carlos Pinto Dias

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical
31(3):301-314, mai-jun, 1998.

ARTIGO DE REVISÃO

Forma indeterminada da doença de Chagas: considerações acerca do diagnóstico e do prognóstico

Indeterminate form of Chagas' disease: considerations
about diagnosis and prognosis

Antonio Luiz Pinho Ribeiro e Manoel Otávio da Costa Rocha

Arq Bras Cardiol, volume 79 (nº 6), 623-7, 2002

Ponto de Vista

Forma Indeterminada da Moléstia de Chagas. Proposta de Novos Critérios de Caracterização e Perspectivas de Tratamento Precoce da Cardiomiopatia

José Antonio Marin-Neto, Oswaldo César de Almeida Filho, Antonio Pazin-Filho,
Benedito Carlos Maciel

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical
Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine
Vol.:54 | e0254-2021 | 2021
<https://doi.org/10.1590/0037-8682-0254-2021>

Mini Review

Indeterminate form of Chagas disease: historical, conceptual, clinical, and prognostic aspects

Alejandro Marcel Hasslocher-Moreno^[1], Sergio Salles Xavier^[1],
Roberto Magalhães Saraiva^[1] and Andréa Silvestre de Sousa^{[1],[2]}

Forma Indeterminada

Aspectos Gerais

A Forma Indeterminada representa de 50 a 70% das formas crônicas da doença de Chagas

Excelente prognóstico a longo prazo

Mortalidade comparável a indivíduos com ECG normal e sem doença de Chagas

Sem implicações laborativas. Não há restrição para nenhum tipo de atividade profissional

Principal indicação de tratamento etiológico da forma crônica



Assim, sete anos após a descoberta, a menina, com cerca de nove anos de idade, apresentava saúde e desenvolvimento normal. **Berenice foi reencontrada em 1961, com quase sessenta anos de idade,** e examinada por pesquisadores da Universidade Federal de Minas Gerais e do Instituto Nacional de Endemias Rurais de Belo Horizonte. Foi submetida a completa revisão clínica e a diversos exames de laboratório

Forma Indeterminada – Condutas



Informar ao paciente de sua condição clínica de bom prognóstico

Informar ao paciente que ele está liberado para qualquer atividade profissional

Informar ao paciente que ele não tem restrições para atividades físicas

Informar ao paciente que ele não pode ser doador de sangue e órgãos

Informar ao paciente que ele não faz jus ao benefício Auxílio- Doença do INSS

Busca ativa da doença nos filhos de mães com doença de Chagas

Forma Indeterminada – Condutas



Consulta anual (< 50 anos e na ausência de comorbidades)

Consulta semestral (< 50 anos e na presença de comorbidades ou > 50 anos)

Monitorar o ECG anualmente e o Ecocardiograma a cada cinco anos (< 50 anos) e a cada dois anos (> 50 anos)

Avaliar a presença de comorbidades

Avaliar propedêutica geriátrica em pacientes > 70 anos

Ofertar tratamento etiológico em pacientes < 50 anos, com ênfase em mulheres em idade fértil

Então, por que tratar a Forma Indeterminada ?

Forma Indeterminada – História Natural

Taxas de progressão para cardiopatia crônica de 1,9% ao ano



Original Investigation | Infectious Diseases

Risk of Chronic Cardiomyopathy Among Patients With the Acute Phase or Indeterminate Form of Chagas Disease A Systematic Review and Meta-analysis

Sindhu Chadalawada, MBBS; Stefan Sillau, PhD; Solana Archuleta, BA; William Mundo, BSc, MPH; Mehdi Bandali, BSc; Gabriel Parra-Henao, PhD; Alfonso J. Rodriguez-Morales, MD, MSc; Wilmer E. Villamil-Gomez, MD; José Antonio Suárez, MD; Leland Shapiro, MD; Peter J. Hotez, MD, PhD; Laila Woc-Colburn, MD; Kristen DeSanto, MSLS; Anis Rassi Jr, MD; Carlos Franco-Paredes, MD; Andrés F. Henao-Martínez, MD

JAMA Network Open. 2020;3(8):e2015072



Taxas de progressão para cardiopatia crônica de 0.55% ao ano



Tropical Medicine and Infectious Disease



Article

Progression Rate from the Indeterminate Form to the Cardiac Form in Patients with Chronic Chagas Disease: Twenty-Two-Year Follow-Up in a Brazilian Urban Cohort

Alejandro Marcel Hasslocher-Moreno *, Sergio Salles Xavier, Roberto Magalhães Saraiva, Luiz Henrique Conde Sangenis, Marcelo Teixeira de Holanda, Henrique Horta Veloso, Andrea Rodrigues da Costa, Fernanda de Souza Nogueira Sardinha Mendes, Pedro Emmanuel Alvarenga Americano do Brasil, Gilberto Marcelo Sperandio da Silva, Mauro Felipe Felix Mediano and Andrea Silvestre de Sousa

Trop. Med. Infect. Dis. 2020

Tratamento Etiológico – Forma Indeterminada



Research Paper

Benznidazole decreases the risk of chronic Chagas disease progression and cardiovascular events: A long-term follow up study

Alejandro M. Hasslocher-Moreno^{a,*}, Roberto M. Saraiva^a, Luiz H.C. Sangenis^a, Sergio S. Xavier^a, Andrea S. de Sousa^{a,b}, Andrea R. Costa^a, Marcelo T. de Holanda^a, Henrique H. Veloso^a, Fernanda S.N.S. Mendes^a, Filipe A.C. Costa^c, Marcio N. Boia^{c,d}, Pedro E.A.A. Brasil^a, Fernanda M. Carneiro^a, Gilberto M.Sperandio da Silva^a, Mauro F.F. Mediano^a

EclinicalMedicine 31 (2021) 100694

^a Evandro Chagas National Institute of Infectious Disease, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Table 2

Survival estimates for progression from indeterminate to cardiac form of Chagas disease and death according to BZN treatment ($n = 228$).

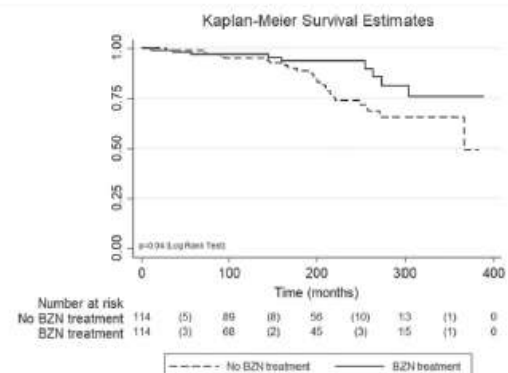
	Number of events	Cumulative incidence	Incidence rate (95%CI) (per 1000 person-years)	Unadjusted		Adjusted*	
				HR (95%CI)	p-value	HR (95%CI)	p-value
Progression from indeterminate to cardiac form of Chagas disease							
BZN treatment							
No	24	21.1%	1.10 (0.74 to 1.64)	1.00 (Reference)	0.04	1.00 (Reference)	0.04
Yes	9	7.9%	0.49 (0.25 to 0.95)	0.46 (0.21 to 0.98)		0.44 (0.20 to 0.99)	
Composite of cardiovascular events (heart failure, stroke, or device implantation)							
BZN treatment							
No	10	8.8%	0.42 (0.23 to 0.79)	1.00 (Reference)	0.06	1.00 (Reference)	0.02
Yes	2	1.8%	0.10 (0.03 to 0.42)	0.23 (0.05 to 1.07)		0.15 (0.03 to 0.77)	
Death							
BZN treatment							
No	10	8.8%	0.41 (0.22 to 0.77)	1.00 (Reference)	0.85	1.00 (Reference)	0.95
Yes	7	6.1%	0.35 (0.17 to 0.74)	0.91 (0.35 to 2.39)		1.04 (0.37 to 2.89)	

Tratamento Etiológico Forma Indeterminada

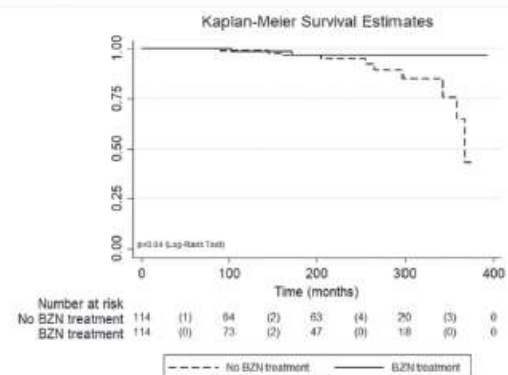
**CICLO
CARLOS
CHAGAS**
DE PALESTRAS
10ª EDIÇÃO

100+13: O TEMPO NÃO PARA
A INDEPENDÊNCIA DE PRODUÇÃO DE
MEDICAMENTO ESPERA PROCLAMAÇÃO

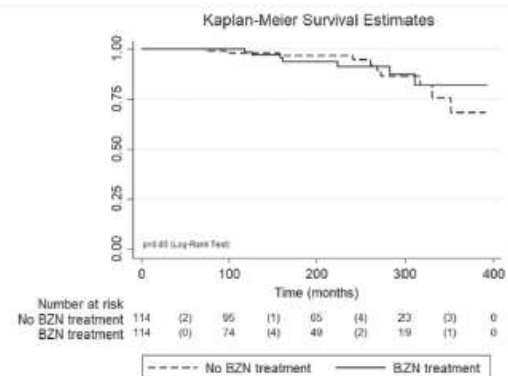
(A) Progression from indeterminate to cardiac form



(B) Composite of cardiovascular events



(C) Death



Benefícios do Tratamento Etiológico na Forma Indeterminada

Curar Crianças e Adolescentes

Diminuir Transmissão Congênita

Diminuir taxas de progressão para a cardiopatia

Diminuir eventos cardiovasculares

**Transmitir ao paciente na Forma Indeterminada que há, sim,
tratamento para a sua doença**

OBRIGADO



1909

**113 anos da
descoberta da
doença de
Chagas**

2022

**CIELO
CARLOS
CHAGAS** DE PALESTRAS
10ª EDIÇÃO

100+13: O TEMPO NÃO PARA
A INDEPENDÊNCIA DE PRODUÇÃO DE
MEDICAMENTO ESPERA PROCLAMAÇÃO