

# Doença de Chagas: 100 anos de descoberta

## Chagas's disease: 100 years from its discovery

José Lamartine Soares Sobrinho<sup>1</sup>, Danilo Augusto Ferreira Fontes<sup>2</sup>, Magaly Andreza Marques de Lyra<sup>3</sup>,  
Mônica Felts de La Roca Soares<sup>1</sup> & Pedro José Rolim Neto<sup>4</sup>

**RESUMO** – A doença de Chagas é uma enfermidade endêmica na América Latina que acomete aproximadamente 9,8 milhões de pessoas após 100 anos de sua descoberta. Atualmente, a doença de Chagas é classificada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma doença negligenciada (mais prevalente nos países em desenvolvimento) e que não dispõe de tratamentos eficazes ou adequados. A busca por alternativas ao combate à doença de Chagas tem sido registrada ao longo desse tempo por pequenos grupos, contudo, tem-se apenas o benznidazol disponível em território nacional como agente terapêutico. Diante disso, este trabalho objetivou traçar um panorama situacional da doença de Chagas, enfocando as ações no combate à parasitose, epidemiologia da doença, mercado de medicamentos, tratamentos utilizados, novos fármacos, tecnologia farmacêutica aplicada a fármacos já utilizados, além das políticas e ações governamentais integradas.

**PALAVRAS-CHAVE** – Benznidazol. Doença de Chagas. Doenças negligenciada.

**ABSTRACT** – *Chagas' disease is an endemic disease in Latin America, which affects approximately 9.8 million people after one hundred years of its discovery. Currently, Chagas' disease is classified by the World Health Organization (WHO) as a neglected disease (more prevalent in countries in development) and lacks effective or appropriate treatments. The search for alternatives to treat Chagas' disease have been reported along years by small research groups, however, only benznidazole is available in the national territory. Thus, this study aimed to verify the Chagas disease panorama, focusing on actions to combat the parasite, disease epidemiology, market for drugs, used treatments, new drugs development, pharmaceutical technology applied to drugs already used as well as government policies and actions.*

**KEYWORDS** – Benznidazole. Chagas' disease. Neglected disease.

### INTRODUÇÃO

Em fevereiro de 1909, o médico sanitarista Carlos Chagas, após isolar o parasita *Trypanosoma cruzi*, um protozoário hemoflagelado da família Trypanosomatidae e ordem Kinetoplastida, conclui todo o ciclo biológico da doença e, posteriormente, a identificação do vetor. Em sua homenagem, foi denominada doença de Chagas. Essa descoberta é considerada até hoje, única na história da ciência e saúde brasileira<sup>1</sup>.

A doença de Chagas é uma enfermidade endêmica na América Latina, afetando em torno de 10 milhões de pessoas. A doença continua sendo um grave problema de saúde pública na América Latina, onde se estima que 4% a 5% da população possa estar infectada pelo *T. cruzi*. Minas Gerais é considerado um dos Estados brasileiros com maior prevalência da endemia chagásica, tendo sido coincidentemente o palco da descoberta da doença<sup>2</sup>.

Atualmente, a doença de Chagas é classificada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma doença negligenciada, devido à proposta de classificação das doenças em globais (ocorrem em todo o mundo), negligencia-

das (mais prevalentes nos países em desenvolvimento) e mais negligenciadas (exclusivas dos países em desenvolvimento). Essas denominações representam uma evolução do termo “doenças tropicais” por contemplar os contextos de desenvolvimento político, econômico e social<sup>3</sup>.

Ações ao longo desses 100 anos têm sido tomadas no combate à enfermidade. O combate à doença existe, porém, o conhecimento produzido ainda não se reverteu de forma efetiva em avanços terapêuticos, como novos fármacos, métodos de diagnósticos e/ou vacinas, por exemplo, apontando a necessidade de institucionalizar mecanismos que levem os produtores a desenvolver pesquisas para o tratamento de doenças próprias da realidade sanitária dos países pobres<sup>4</sup>.

Ao enfrentar a escassez ou falta de um tratamento adequado para essas doenças, países atingidos por essas endemias têm, em sua população, um custo elevado em decorrência das comorbidades trazidas por essas enfermidades. Como por exemplo, no Brasil, os custos anuais sociais da doença de Chagas chegam próximo a 1 bilhão<sup>5</sup>.

Diante do exposto, o trabalho objetivou traçar um panorama situacional da doença de Chagas, enfocando as ações

Recebido em 20/7/09

Aceito em 15/9/09

<sup>1</sup>Docentes do Departamento de Farmácia - Universidade Federal do Piauí – UFPI

<sup>2</sup>Farmacêutico do Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos – LTM /UFPE

<sup>3</sup>Mestrando do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas - UFPE

<sup>4</sup>Docente do departamento de Farmácia - Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

no combate à parasitose, discutindo aspectos tais como: epidemiologia da doença, mercado de medicamentos, tratamentos utilizados, novos fármacos, modelos de avaliação de ativos, tecnologia farmacêutica aplicada a fármacos já utilizados, além das políticas e ações governamentais integradas.

### **Epidemiologia da Doença de Chagas**

As doenças negligenciadas afetam milhares de pessoas ao redor do mundo, mas não dispõem de tratamentos eficazes ou adequados. Em sua maioria, são doenças tropicais infecciosas que atingem principalmente pessoas de baixa renda, como exemplo, a doença de Chagas na América Latina, que gera um impacto devastador sobre a humanidade<sup>6</sup>.

Em torno de 1 bilhão de pessoas, 1/6 da população mundial, sofre de uma ou várias doenças negligenciadas. Na América Latina, a doença de Chagas, transmitida pelo *T. cruzi*, popularmente conhecido como *tripanossoma americano*, é considerada uma das mais importantes infecções parasíticas, abrangendo do México até a Argentina<sup>7</sup>.

As tripanossomíases são mais comuns em áreas tropicais e subtropicais do mundo. Mas, como essas infecções parasíticas acometem muitos pacientes imunocomprometidos, são também encontradas em países desenvolvidos<sup>8</sup>.

Os dados epidemiológicos nos mostram que no início de 1980, o número estimado de infectados era de 16 a 18 milhões, com uma incidência anual de 300.000 casos. Já em 2007, os valores citados foram 8 milhões de infectados com 50.000 novos casos por ano e 14.000 mortes relacionadas a complicações da doença<sup>9,10</sup>.

Em diversas áreas do sul da América do Sul, a incidência nos últimos 10-15 anos da transmissão por *T. cruzi* em pessoas, vem se reduzindo, com declínio de aproximadamente 73%<sup>11</sup>. Na Colômbia, estima-se que quase 5% da população esteja infectada e que, cerca de 20%, está em perigo de adquirir a doença<sup>12</sup>.

A luta contra a doença de Chagas é baseada, principalmente, no combate ao seu vetor. A batalha pela interrupção de sua transmissão vetorial e transfusional já obteve êxito em países endêmicos como Chile, Uruguai e Brasil. No que diz respeito aos países andinos e da América Central, o combate à doença parasitária é menos avançado, dificultado pelo elevado número de espécies vetores<sup>13</sup>.

Existem centenas de espécies conhecidas de *triatomíneos*, mas poucos têm um papel evidente na transmissão aos seres humanos. *Triatoma infestans* é uma das espécies antropofílica que participa da transmissão do parasito nos países do Cone Sul (Brasil, Chile, Argentina, Uruguai, Paraguai e Bolívia)<sup>5,10</sup>.

Além dos vetores, existem espécies animais, selvagens e domésticas, que servem de reservatório para o parasito. Um inseto não infectado ao picar um desses animais torna-se capaz de transmitir a doença<sup>14,15</sup>.

Em áreas endêmicas, a infecção pelo *T. cruzi* tem acontecido geralmente após o contato com as fezes de triatomíneos sugadores de sangue, por transmissão congênita, por transplante de órgãos e transfusão sanguínea<sup>16</sup>. Com a migração maciça das zonas rurais para as zonas urbanas na América Latina, a transmissão transfusional e congênita são mais observadas em zonas onde a transmissão vetorial foi eliminada<sup>17</sup>. A transmissão também é possível através

de plaquetas, plasma, crioprecipitado e aglomerados de células brancas do sangue<sup>10</sup>.

A doença não está confinada apenas na América do Sul. Com a imigração internacional, estima-se que 700.000 pessoas infectadas estejam vivendo fora do continente americano. Casos recentes na Europa, sobretudo na Espanha, devido às migrações da América Latina, as transmissões têm sido descritas por transfusão, transmissão congênita e transplante<sup>18,19</sup>. Outros países da Europa, em menor proporção, depararam-se com esta nova realidade, como é o caso da Suíça, Itália e França, que têm vários casos diagnosticados entre os bolivianos migrantes nos últimos anos<sup>20</sup>.

### **Doenças negligenciadas x mercado de medicamentos**

As doenças negligenciadas são um problema global de saúde pública, contudo, os centros de pesquisa e desenvolvimento (P&D) das indústrias farmacêuticas são quase sempre focados nas doenças globais, para as quais medicamentos podem ser produzidos e comercializados com geração de maiores lucros. Com baixo poder aquisitivo e sem influência política, os pacientes e sistemas de saúde de países subdesenvolvidos não conseguiriam gerar o retorno financeiro exigido pela maior parte das empresas que desenvolvem medicamentos<sup>4</sup>.

Além disso, medicamentos atualmente disponíveis são de difícil acesso a alguns países menos desenvolvidos e se observa uma crescente resistência da enfermidade com o seu uso na terapêutica<sup>2</sup>.

Entre 1975 e 2004, apenas 21 medicamentos foram registrados para doenças tropicais, constituindo estas, mais de 11% da carga global de doenças. Durante o mesmo período, para outras doenças foram registrados 1.535 medicamentos<sup>6,21</sup>.

Vários centros de pesquisas e órgãos de saúde, como Instituto Pasteur/França; Instituto de Pesquisa Médica do Quênia/Quênia; Ministério da saúde da Malásia/Malásia; Médicos sem fronteiras/Internacional; Fundação Oswaldo Cruz/Brasil, Centro de Otimização de Candidatos a Medicamentos, Epichem (Austrália), Universidade de Murdoch (Austrália), Universidade Federal de Pernambuco (Brasil) e Universidade Federal de Ouro Preto (Brasil), se empenham, tanto para a melhora do tratamento atual, quanto para a criação de novos fármacos, com planos de ação para garantir que novos medicamentos sejam desenvolvidos e que os que já existem para o tratamento de doenças negligenciadas, em especial a doença de Chagas, possam se tornar acessíveis à população<sup>22</sup>.

Entre os medicamentos encontrados no mercado para o tratamento da doença de Chagas (Figura 1), o nifurtimox teve seu uso interrompido, por apresentar muitos efeitos secundários, tendo apenas o benznidazol (BNZ) disponível no mercado, ainda com uma série de restrições, como: baixa eficácia na fase crônica da doença, significativas variações regionais na eficácia devido ao surgimento de resistência do *T. cruzi*, alta taxa de abandono do tratamento devido aos efeitos colaterais causados pelos medicamentos, longo período

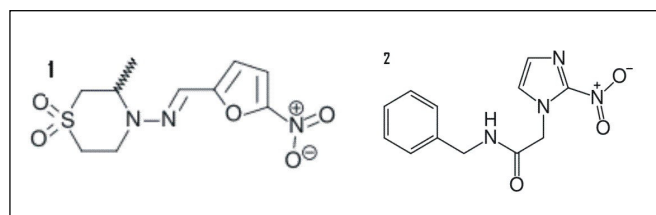


Fig. 1 - (1) Nifurtimox (2) Benznidazol<sup>23</sup>.

do de tratamento (30 a 60 dias) e a inexistência de formulação pediátrica. Mas ainda assim, ele é considerado o fármaco de escolha<sup>24,25</sup>.

O órgão internacional *DNDi* (sigla em inglês para iniciativa de Medicamentos para Doenças Negligenciadas - *Drugs for Neglected Diseases initiative*), cujo objetivo é criar e estimular esforços para a Pesquisa e o Desenvolvimento (P&D) de medicamentos para as doenças negligenciadas, como a doença de Chagas<sup>21</sup>, visa em seu portfólio de projetos, o desenvolvimento da primeira formulação de benznidazol pediátrico, assinando acordo com o Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE), atual detentor da patente do BNZ<sup>26</sup>.

Embora as perspectivas em relação à P&D de medicamentos para as doenças negligenciadas tenham melhorado a partir de 2003, as necessidades dos pacientes nos países em desenvolvimento ainda estão longe de serem atendidas. Aproximadamente 3,1 mil pacientes com Chagas foram tratados pelos médicos sem fronteiras (MSF) e apenas cerca de 2,8 mil finalizaram o tratamento com êxito<sup>27</sup>.

### Tratamento da Doença de Chagas

A tripanossomíase americana continua sendo um problema de saúde pública significativa e o potencial terapêutico dos agentes antichagásico é ainda muito limitado<sup>25</sup>.

No tratamento da doença de Chagas dispõe-se apenas do BNZ. Estudos mostraram que utilizando a dose na fase aguda de 5 a 7mg/kg, duas vezes ao dia durante 60 dias, obtém-se 60 a 70% de curas parasitológicas, tendo como principal efeito secundário, a dermatite alérgica que pode acompanhar-se de sinais gerais. Sua limitação é para crianças e lactentes, pois não existe apresentação pediátrica<sup>10</sup>.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, essas infecções parasíticas são parte de um grupo de doenças negligenciadas, em que a quimioterapia ainda precisa ser melhorada dentro das “janelas” terapêuticas (extensão de tempo em que a concentração do medicamento oferece o desejado efeito: quando reduzida, o efeito está aquém do desejado e, quando acima, aparecem os efeitos tóxicos)<sup>28</sup>.

### Fontes de novos fármacos

O desenvolvimento de fármacos antiparasitários pode surgir através de experimentos com produtos naturais ou sintéticos que tenham similaridade com compostos com reconhecida atividade para outras doenças ou através de alvos metabólicos específicos para um determinado parasita que se quer atingir<sup>29</sup>. Como perspectivas para o tratamento experimental da doença de Chagas, vários alvos estão sendo descobertos através de estudos metabólicos e bioquímicos do *T. cruzi*, entre os quais, a síntese de esteróis e enzimas essenciais ao desenvolvimento e multiplicação desse parasita<sup>30</sup>.

Os difundidos na natureza podem ser isolados de fungos, de plantas superiores, de organismos marinhos e de mamíferos; como exemplo, os alcalóides  $\beta$ -carbolínicos, mostrando uma considerável atividade parasiticida contra o *T. cruzi*<sup>31</sup>.

Vários outros compostos naturais e sintéticos foram testados para identificar agentes com efeitos inibitórios e/ou tóxicos em *T. cruzi*. Entre eles, alcalóide piperina, lignanas grandisinas e veraguensinas tetraidrofurânica, flavonóides 5,4-dihidroxi-7-metoxiflavonona e 5,4-dihidroxi-

3,6,7-trimetoxiflavona, e compostos aromáticos sintéticos bisfosfonatos e diamidinas que demonstraram atividade *in vitro* contra formas tripomastigotas e/ou amastigotas<sup>25</sup>.

As diamidinas aromáticas mostraram-se promissoras como futuros agentes eficazes no tratamento de diversas infecções parasitárias, incluindo o *T. cruzi*. Entre elas, a pentamidina é o único composto desta classe que foi significativamente usado em seres humanos<sup>8</sup>.

A lignana tetraidrofurânica na sua biotransformação conduziu à formação de um novo metabólito caracterizado como 3,4-dimetil-2-(4'-hidroxi-3',5'-dimetoxifenil)-5-metoxi-tetraidrofurano. O metabólito foi analisado contra o parasita *T. cruzi*, demonstrando atividade tripanomicida similar ao precursor natural<sup>32</sup>.

Diversas plantas têm se apresentado como rica fonte de substâncias com atividade contra as formas amastigota, epimastigota e tripomastigota do *T. cruzi* e se mostram como uma das direções promissoras na busca de fármacos eficazes na prevenção e tratamento da doença de Chagas. Dentre os compostos encontrados nas plantas, as quinonas, flavonóides, alcalóides, terpenos e xantonas presentes nos vegetais, foram testados para avaliar alguma atividade contra as diferentes formas do parasita<sup>33</sup>.

As naftoquinonas representam uma importante classe de produtos naturais, com uma grande variedade de atividades biológicas, das quais pode-se citar as atividades antiparasitárias<sup>34</sup>. O lapachol e seus derivados (Figura 2) são exemplos de naftoquinonas presentes em várias espécies vegetais, os quais apresentaram atividade contra as formas amastigota, epimastigota e tripomastigota do parasita. O seu derivado de transformação química, a 3-alil- $\beta$ -lapachona, foi ativo contra formas tripomastigotas e tem sido sugerido como uma droga

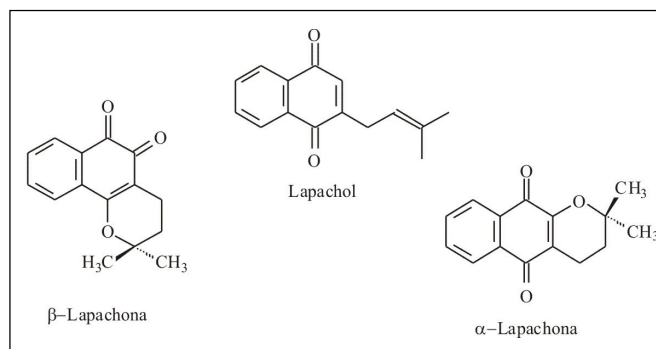


FIG. 2 - Estruturas químicas do lapachol e seus derivados ( $\alpha$ -lapachona e  $\beta$ -lapachona)<sup>35</sup>.

alternativa para o uso em bancos de sangue. Além disso, a epoxi- $\alpha$ -lapachona, um derivado da  $\alpha$ -lapachona, apresentou um perfil de baixa toxicidade e uma significativa atividade inibitória contra as formas epimastigota e amastigota do *T. cruzi*<sup>28</sup>.

### Pesquisas em andamento/síntese de novos fármacos/novos modelos *in vitro* x *in vivo* para avaliação de fármacos

Novos fármacos seguros e eficazes contra infecções parasitárias são de extrema necessidade. Atualmente, muitos deles em uso no tratamento, apresentam vários problemas de toxicidade, eficácia variável, falta de biodisponibilidade e a necessidade de administração parenteral. Além disso, devido à resistência aos fármacos, tem que se visar

caminhos bioquímicos no parasita, que não traga efeitos secundários para os pacientes<sup>8</sup>.

Pesquisas realizadas em busca de novos agentes antichagásicos têm sido feitas também entre as fitoalexinas, substâncias naturais produzidas pelas plantas como mecanismo de defesa contra bactérias, fungos e insetos. Entre os metabólitos secundários produzidos pelo vegetal *Cruciferous*, as fitoalexinas apresentaram efeitos antitripanossomal, demonstrando propriedades antiproliferativa significativa nas formas amastigotas intracelular do *T. cruzi*, sendo então uma perspectiva de ser um candidato para o desenvolvimento de fármaco antichagásico<sup>25</sup>.

Os compostos derivados de tetrahydro-1-benzazepino foram investigados sinteticamente e farmacologicamente contra os tripanossomas. Compostos que contêm esta unidade heterocíclica possuem uma larga escala de atividades biológicas e alguns desses derivados têm sido obtidos com a possibilidade de serem agentes antitripanossomal quando usados como inibidores da diidrofolato redutase, enzima do *T. cruzi*<sup>36</sup>.

PAULA *et al.*<sup>24</sup> obtiveram vários derivados do 5-nitroheterocíclico, nitrocompostos, os quais apresentaram atividade de inibição sobre o crescimento da forma epimastigota, sendo relevante devido a uma avaliação preliminar do efeito antiproliferativo do agente antichagásico.

Considerando que o ergosterol é o principal esterol do *T. cruzi*, na última década, as pesquisas vêm sendo orientadas para o desenvolvimento de um inibidor eficaz desse esterol, e assim, nesse parasito, etapas da biossíntese de esteróis que são divergentes em relação à síntese realizada por células de mamíferos têm sido intensamente estudadas como alvo quimioterápico<sup>12</sup>.

A verificação da atividade tripanossomicida de cumarinas e estilil-2-pironas obtidos dos extratos da *Polygala sabulosa* (Polygalaceae) contra as formas epimastigota, tripomastigota sanguínea e amastigota de *T. cruzi* foram avaliadas *in vitro*, mostrando potente ação tripanocida sob as formas epimastigotas<sup>37</sup>. Assim, também foi demonstrado com o ácido úsnico, isolado dos extratos da *Cladonia substellata*, o qual foi ativo contra epimastigotas do *T. cruzi* em concentrações de 5 a 30 µg/mL<sup>33</sup>.

Uma nova série de derivados de tiosemicarbazona e aminoacil-tiazolidonas foi sintetizada por LEITE *et al.*<sup>38</sup>. As estruturas químicas sugerem que estes compostos podem ter atividade anti-*T. cruzi*. A avaliação biológica indica que alguns desses compostos são capazes de inibir o crescimento de *T. cruzi* em concentrações não citotóxicas para células de mamíferos<sup>38</sup>.

Diante da extensa lista de diferentes classes de compostos que apresentaram atividade *in vitro* e *in vivo* sobre *T. cruzi*, somente alopurinol, itraconazol, fluconazol e posaconazol foram submetidos a ensaios clínicos desde a introdução do nifurtimox e do BNZ. Este fato se deve, em muitos casos, à inexistência da indicação do efeito potencial tóxico e/ou teratogênico (em geral somente analisado em modelos *in vitro*), enfatizando a necessidade do desenvolvimento de modelos experimentais mais adequados, bem como, a padronização de protocolos de ensaio *in vitro*, para chegar-se a um fármaco que possa ser posteriormente submetido a ensaios clínicos<sup>39</sup>.

Os dados divulgados pelo DNDi, informam que planejam o desenvolvimento de novas opções de tratamento para a doença de Chagas, desde a otimização de moléculas na

fase inicial do *screening* à realização de testes em modelos *in vivo*, especialmente camundongos e cães, para avaliação da eficácia e segurança dos compostos. Entre eles os compostos azólicos, são os mais novos candidatos para desenvolvimento pré-clínico e clínico<sup>40</sup>.

Diante das formas indeterminadas e complicações tardias da doença de Chagas, a legitimidade do tratamento etiológico tem sido alvo de muitas discussões. Estudos têm sido realizados em animais e indivíduos infectados, com o objetivo de avaliar o tratamento com BNZ. Nos animais, o tratamento preveniu o desenvolvimento de doença cardíaca grave, apesar da erradicação incompleta do parasita. Nos indivíduos houve uma redução no risco de progressão de ataques cardíacos e o aumento da porcentagem no negativismo de sorologia, sem os efeitos secundários graves observados<sup>10</sup>.

Testes realizados com derivados de nitro-2-furil apresentaram uma excelente atividade anti-*T. cruzi* frente ao nifurtimox, verificado através de estudo em animais saudáveis com administração por via oral e intraperitoneal. De acordo com a porcentagem da sobrevivência dos animais, resultados histológicos, bioquímicos e hematológicos, três derivados do nitro-2-furil foram selecionados para serem testados *in vivo* como agentes antichagásicos. Após análise da relação entre a estrutura química e a toxicidade aguda anti-*T. cruzi*, o derivado 4-hexil-1-3-5-tri-nitro-2-furil-2-propinilideno apresentou melhor atividade antiparasítica e menor toxicidade<sup>5</sup>.

Estudos realizados com pacientes crônicos submetidos ao tratamento com BNZ revelaram que somente um pequeno percentual dos pacientes tratados evoluiu para a forma grave da cardiomiopatia chagásica crônica, reforçando a idéia de que o tratamento pode alterar a evolução para esta forma. Já os estudos com jovens crônicos tratados com o BNZ demonstraram cerca de 60% de negatificação da sorologia e que todos ficaram menos vulneráveis a desenvolver danos cardíacos em relação ao grupo não tratados<sup>41</sup>.

As alternativas de tratamento atual na doença de Chagas são poucas, apresentando eficácia clínica variável, mas até hoje ainda não foi desenvolvida nenhuma opção terapêutica efetiva. Um número de novos fármacos foi relatado por serem eficazes contra o *T. cruzi* tanto *in vitro* como *in vivo*, mas nenhum foi considerado completamente satisfatório<sup>31,33</sup>.

#### **Tecnologia farmacêutica x benznidazol**

O BNZ, é um derivado de 2-nitroimidazol (Figura 1[2]) importante estrutura química medicinal que mostra um largo espectro de atividade farmacológica, principalmente no tratamento da doença de Chagas. Um dos mecanismos de ação relatado é relacionado à redução do metabolismo do parasita, pois utiliza o NADH-dependente mitocondrial para a sua ativação como um pró-fármaco<sup>42</sup>.

Apesar do BNZ não ser o fármaco ideal, devido à sua toxicidade, ele é o fármaco de escolha para o tratamento<sup>43</sup>.

Outra técnica utilizada pelos pesquisadores na área da tecnologia farmacêutica é a obtenção de dispersões sólidas, utilizando carreadores solúveis em água, como os polímeros hidrofílicos, o polivinilpirrolidona (PVP) e o polietilenoglicol (PEG), que têm sido largamente empregados nesses sistemas devido aos seus baixos custos e alta solubilidade em água<sup>44</sup>.

LIMA<sup>44</sup> verificou a contribuição dos sistemas de dispersões sólidas e complexos de inclusão no incremento da taxa/velocidade de dissolução do BNZ, com perspectivas de desenvolvimento de formas farmacêuticas mais eficazes e menos tóxicas para o paciente chagásico.

Neste direcionamento, LAMAS *et al.*<sup>45</sup> delineou lipossomas que carregam o BNZ com a finalidade de desenvolver uma forma farmacêutica que permitisse superar a baixa solubilidade do BNZ em meio aquoso. Desse modo, seria possível aumentar a seletividade e reduzir a toxicidade do fármaco, contudo, o método carrega como desvantagem, a necessidade da administração por via endovenosa, o que representa um incômodo em tratamentos diários e prolongados. Outra desvantagem está relacionada com a viabilidade comercial de tal forma farmacêutica, uma vez que seu custo é consideravelmente mais elevado. Por se tratar de um medicamento destinado a uma doença negligenciada, o custo do produto final está relacionado com o acesso da população a esta alternativa terapêutica.

Outra estratégia para melhoria de eficácia biológica de fármacos é a obtenção de complexos de metais com ligandos ativos como verificado no complexo de rutênio e aril-4-oxotiazolilhiazonas, os quais foram submetidos a ensaios *in vitro* contra formas epimastigota e tripomastigota e avaliação da citotoxicidade em mamíferos<sup>46</sup>.

Abordagens como a veiculação em outras formas farmacêuticas também já foram propostas e estão em fase de desenvolvimento, tendo como exemplo formulação de suspensão e composições dose-fixa-combinada (DFC), associações de diferentes ativos numa única preparação<sup>47</sup>.

#### **Políticas e ações governamentais no combate à Doença de Chagas**

O Ministério da Saúde (MS), por intermédio das Secretarias de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/DECIT) e de Vigilância em Saúde (SVS) e o Ministério da Ciência e Tecnologia (MCT), por meio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) vem promovendo, desde 2003, Oficinas de Prioridades para definir temas de pesquisas de acordo com as necessidades da população brasileira. Essas oficinas, para definição de prioridades, são realizadas com a participação de gestores, pesquisadores e profissionais da área de saúde e têm por objetivo, nortear as chamadas públicas realizadas pelo Ministério da Saúde em parceria com o Ministério da Ciência e Tecnologia, Fundações de Amparo à Pesquisa (FAP), Secretarias Estaduais de Saúde e de Ciência e Tecnologia e, desta forma, coordenar a massa crítica de pesquisadores nesse campo e continuar a fomentar pesquisas na área de doenças negligenciadas<sup>48</sup>.

Em 2006, foi iniciado no Brasil, o Programa de Pesquisa e Desenvolvimento em Doenças Negligenciadas. O Programa foi objeto de um edital, que financiou 82 projetos relacionados a diferentes doenças negligenciadas, com um investimento total de R\$ 22,3 milhões. A Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde é também parceira do Programa, contribuindo tecnicamente para o processo de definição de prioridades na área e para a avaliação dos resultados das pesquisas financiadas<sup>49</sup>.

Um estudo recente sobre o financiamento global de inovação para doenças negligenciadas revelou que menos de 5% do financiamento mundial de P&D para essas doenças foram investidos nas doenças extremamente negligenciadas, tais como doença de Chagas<sup>50</sup>.

Entre 2004 e 2007, 28 pesquisas sobre doença de Chagas foram financiadas, envolvendo investimentos da ordem de R\$ 8 milhões. Desse total, 75,5% dos recursos foram provenientes do Decit e 24,5% de parceiros como as fundações de amparo à pesquisa. Grupos de pesquisa de todas as regiões brasileiras foram contemplados, sendo que um pouco mais que a metade dos trabalhos foram de pesquisadores do Sudeste (53,6%)<sup>48</sup>.

Em novembro de 2008, foi realizado um encontro no Rio de Janeiro, que reuniu representantes de diversas instituições e países, para definir estratégia de pesquisa translacional em doenças negligenciadas, de forma a transformar resultados de pesquisas em aplicações médicas para atender à população brasileira. As discussões evidenciaram a necessidade de expandir o processo de desenvolvimento de tecnologias e medicamentos no país; de realizar parcerias entre institutos, empresas privadas e instituições de ensino; e de definir locais estratégicos para a realização de um programa em doenças negligenciadas, como o Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde (CDTS), uma das obras do Programa de Aceleração de Crescimento (PAC), em processo de construção na Fundação Oswaldo Cruz, no Rio de Janeiro. A partir do encontro, foi elaborado um documento, entregue ao Ministro da Saúde, José Gomes Temporão, com vistas à criação efetiva do Programa Translacional do Brasil em Doenças Negligenciadas, para o qual está previsto o investimento de cerca de R\$ 500 mil em 2010<sup>49</sup>.

Por meio de busca realizada na Pesquisa Saúde, Base de Dados Gerencial Decit do Ministério da Saúde ([www.saude.gov.br/pesquisasaude](http://www.saude.gov.br/pesquisasaude)), com as palavras-chave “doença de chagas” e “benznidazol” pode-se rastrear o número de projetos e o total de recursos financiados no período de 2002-2008 e 2005-2006, respectivamente (Tabelas I, II e III).

**TABELA I**  
**Resultado da Busca dos recursos investidos em “Doença de Chagas”: 2002-2008<sup>47</sup>**

Síntese da Busca				
Modalidade de Fomento	PPSUS (Edital)	Fomento Nacional (Edital)	Contratação Direta (Contrato)	Total (Editais+Contratos)
Nº de Editais/Contratos	65	43	62	169
Nº de Projetos	1212	1202	91	2506
Nº de Recursos	R\$ 59.864.966,84	R\$ 298.185.015,28	R\$ 64.348.296,20	R\$ 422.398.278,32

**TABELA II**  
**Resultado da busca dos recursos investidos em “benznidazol”: 2005-2006<sup>47</sup>**

Síntese da Busca				
Modalidade de Fomento	PPSUS (Edital)	Fomento Nacional (Edital)	Contratação Direta (Contrato)	Total (Editais+Contratos)
Nº de Editais/Contratos	1	2	1	4
Nº de Projetos	1	2	1	4
Nº de Recursos	R\$ 136.146,25	R\$ 491.500,00	R\$ 217.400,00	R\$ 845.046,25



**TABELA III**  
**Resultado da Busca dos projetos com “benznidazol”: 2005-2006<sup>47</sup>**

UF	ANO	Edital/ Contratação Direta	TÍTULO	SUBAGENDA	COORDENADOR
DF	2005	Tratamento Multi-Droga da Doen...	Tratamento Multi-Droga da Doen...	Pesquisa Clínica	Antonio Teixeira
PE	2005	Assistência Farmacêutica	Desenvolvimento de formas farm...	Assistência Farmacêutica	Pedro José Rolim Neto
MG	2006	Programa Pesquisa para o SUS M...	Clínica, epidemiologia e terap...	Doenças Transmissíveis	Marta de Lana
RJ	2006	Doenças Negligenciadas	Inovação em e ter... medicamentos	Doenças Transmissíveis	Solange Lisboa de Castro

**TABELA IV**  
**Publicações por autores brasileiros nas 7 doenças do programa de P&D em doenças negligenciadas<sup>49</sup>**

Ano	Dengue	Hanseníase	Malária	Tuberculose	Esquistossomose	Leishmaniose	Doença de Chagas	Totais
2001	10	24	36	23	54	75	93	315
2002	10	17	28	26	72	97	103	353
2003	16	22	30	36	42	89	135	370
2004	15	23	35	42	66	87	125	393
2005	20	23	42	52	57	120	144	458
2006	26	21	50	59	100	136	157	549
2007	43	45	64	67	52	171	165	607
2008	68	62	83	141	61	214	236	865
Totais	208	237	368	446	504	989	1158	3910

Com a análise da Tabela IV, pode-se observar que a doença de Chagas, dentre as 7 doenças extremamente negligenciadas com pesquisa subsidiada pelo governo, é a que possui o maior número de publicações no intervalo de 2001 a 2008, sendo apenas alcançada, atualmente, pela Leishmaniose.

O número de patentes também pode ser utilizado como um indicador de conhecimentos e inovações geradas na área, contudo, há uma grande discussão acerca da patenteabilidade de pesquisas com foco nas doenças negligenciadas, uma vez que a patente dificulta o acesso da população a uma alternativa de diagnóstico e/ou tratamento eficaz e de baixo custo, além de que essas patentes são muitas vezes frutos de projetos financiados pelo governo e ao público deveriam ser retornados os seus benefícios.

Por meio de uma busca realizada no site do Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI) ([www.inpi.gov.br](http://www.inpi.gov.br)) com a palavra-chave “doença de Chagas” pode-se localizar 27 patentes depositadas de 1990 a 2007, abrangendo diagnóstico, tratamentos associados, formulações de fármacos com complexos de inclusão, técnica de extração e composição química de extratos com atividade aplicada ao tratamento da doença de Chagas, dentre outros. Por meio de busca utilizando a palavra-chave “benznidazol” pode-se localizar uma patente depositada em 2007, que visa o processo de obtenção e uso de um composto transportador de benznidazol à base de rutênio<sup>52</sup>.

A pesquisa em bases de dados internacionais de patentes não apresentou resultados enriquecedores ao assunto; esta afirmação pode ser justificada uma vez que o

número de patentes está diretamente relacionado ao investimento financeiro realizado por instituições governamentais e/ou privadas e que a aplicabilidade comercial desses produtos é maior nos países acometidos por essas doenças.

## CONCLUSÃO

A busca por alternativas ao combate à doença de Chagas é secular, por isso, é imprescindível a intervenção do governo no fomento e na gestão em P&D de novos medicamentos eficazes e seguros para esta doença, que atinge ou ameaça milhões de pessoas na América Latina. Uma vez que a pesquisa em doenças negligenciadas é apoiada, espera-se em contrapartida que conhecimentos sejam gerados sobre os temas de pesquisa e mensurados por indicadores de publicações científicas.

Na última década, observou-se uma coordenação mais efetiva dos esforços para potencializar os conhecimentos gerados com as pesquisas nos diferentes campos da ciência, endossada pelo papel do estado como provedor e maior financiador de saúde pública. Diversos agentes estão envolvidos nessas buscas, constituindo assim, um horizonte promissor no combate à doença.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- SOARES-SOBRINHO, J.L. & *et al.* Desenvolvimento e validação do método analítico para o doseamento de benznidazol. *Rev. Bras. Farm.*, 87(3):78-80, 2006.
- WHO (World Health Organization). *TDR and product/drug discovery, introduction*, 2009. Disponível em: < <http://apps.who.int/tdr/svc/topics/product-drug-development> >, Acesso em: 13 de maio de 2009.
- SILVA, A. L.M. & *et al.* Desenvolvimento de método analítico por CLAE em comprimidos de benznidazol para a doença de chagas. *Quím. Nova*. 30 (5): 1163-1166, 2007.
- MORAN, M. & *et al.* Neglected Disease Research and Development: How Much Are We Really Spending? *PLoS Medic*. 6 (2), 2009.
- BESTETTI, R.B.; MARTINS, C.A. & CARDINALLI-NETO, A. Justice where justice is due: A posthumous Nobel Prize to Carlos Chagas (1879-1934), the discoverer of American Trypanosomiasis (Chagas' disease). *Int. J. Cardiol*. 134: 9-16, 2009.
- LEONARDI, D. & *et al.* Development of novel formulations for Chagas' disease: Optimization of benznidazole chitosan microparticles based on artificial neural networks. *Int. J. Pharm*. 367:140-147, 2009.
- MARCILI, A. & *et al.* *Trypanosoma cruzi* in Brazilian Amazonia: Lineages TCI and TCIIa in wild primates, *Rhodnius* spp. and in humans with Chagas disease associated with oral transmission. *Int. J. Parasitol*. 39:615-623, 2009.
- ALP, M. & *et al.* Synthesis and antiparasitic and antifungal evaluation of 20-arylsubstituted-1H,10H-[2,5]bisbenzimidazolyl-5-carboxamides. *Eur. J. Med. Chem*. 44: 2002-2008, 2009.
- SENIOR, K. Chagas disease: moving towards global elimination. *Lancet infect. Dis*. 7: 572, 2007.
- DEVELOUX, M. & *et al.* Maladie de Chagas. Chagas disease. *La Rev med int*, 30 (8): 686-695, 2009.
- ABAD-FRANCH, F. & *et al.* Ecology, evolution, and the long-term surveillance of vector-borne Chagas disease: A multi-scale appraisal of the tribe Rhodniini (Triatominae). *Acta Trop*. 110: 159-177, 2009.
- FALLA, A. & *et al.* Haplotype identification within *Trypanosoma cruzi* I in Colombian isolates from several reservoirs, vectors and humans. *Acta Trop*. 110:15-21, 2009.
- SOARES-SOBRINHO, J. L. *Sistema de vetorização de fármaco para comprimido de liberação clássica e prolongada a base de benznidazol*. Dissertação

- tação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal de Pernambuco, 2007a.
14. GUHL, F. Chagas disease in Andean countries. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 102(1): 29-38, 2007.
  15. PONCE, C. Current situation of Chagas disease in Central America. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 102(1): 41-44, 2007.
  16. MUÑOZ, J. & et al. GASCON (2009). Clinical profile of *Trypanosoma cruzi* infection in a non-endemic setting: Immigration and Chagas disease in Barcelona (Spain). *Acta Trop.* 111(1): 51-55, 2009.
  17. BRUTUS, L. & et al. Evidence of congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in a vector-free area of Bolivia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 101:1159-60, 2007.
  18. FLORES-CHAVEZ, M. & et al. Transfusional Chagas disease: parasitological and serological monitoring of an infected recipient and blood donor. *Clin Infect Dis.* 46: 44-47, 2008.
  19. FORÉS, R. & et al. Chagas disease in a recipient of cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 39: 127-128, 2007.
  20. LESCURE, F.X. & et al. Chagas disease. *France Emerg Infect Dis.* 14: 644-646, 2008.
  21. DNDi (Drugs for Neglected Diseases Initiative). **Doenças Negligenciadas, 2009a. Disponível em:** < [http://www.dndi.org.br/Portugues/doencas\\_negligenciadas.aspx](http://www.dndi.org.br/Portugues/doencas_negligenciadas.aspx) >. Acesso em 02 de maio de 2009.
  22. DNDi (Drugs for Neglected Diseases Initiative). *Quem faz parte da DNDi, 2009b.* Disponível em: < [http://www.dndi.org.br/Portugues/sobre\\_dndi.aspx](http://www.dndi.org.br/Portugues/sobre_dndi.aspx) >. Acesso em: 04 de maio de 2009.
  23. OLIVEIRA, M.F. & et al. Tratamento etiológico da doença de chagas no Brasil. *Rev. Patol. Trop.* 37 (3): 209-228, 2008.
  24. PAULA, F.R. & et al. Molecular modeling studies and in vitro bioactivity evaluation of a set of novel 5-nitro-heterocyclic derivatives as anti-*T. cruzi* agents. *Bioorgan. Med. Chem.* 17:2673-2679, 2009.
  25. MEZENCEV, R. & et al. *Trypanosoma cruzi*: Antiproliferative effect of indole phytoalexins on intracellular amastigotes *in vitro*. *Exp. Parasitol.* 122: 66-69, 2008.
  26. LAFEPE (Laboratório Farmacêutico de Pernambuco). *LAFEPE conquista classificação da Organização Mundial de Saúde*, 2009. Disponível em: < <http://www.lafepe.pe.gov.br/LAFEPE/noticias/noticiario/190808.html> >. Acessado em 13 de maio de 2009.
  27. MSF (Médicos Sem Fronteiras). **MSF e DNDi lançam apelo para aumentar a pesquisa e desenvolvimento (P&D) na luta contra as doenças negligenciadas, 2009.** Disponível em: < [http://www.dndi.org.br/Portugues/texto\\_noticias.aspx?id=79](http://www.dndi.org.br/Portugues/texto_noticias.aspx?id=79) >. Acesso em: 02 de maio de 2009.
  28. BOURGUIGNON, S.C. & et al. *Trypanosoma cruzi*: *in vitro* activity of Epoxy-alpha-Lap, a derivative of alpha-lapachone on trypomastigote and amastigote forms. *Exp. Parasitol.* 122 (2): 91-96, 2009.
  29. IZUMI, E. & et al. *Trypanosoma cruzi*: antiprotozoal activity of parthenolide obtained from *Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip. (Asteraceae, Compositae) against epimastigote and amastigote forms. *Exp. Parasitol.* 118: 324-330, 2008.
  30. FIOCRUZ (Fundação Oswaldo Cruz). *A história da terapêutica da doença de Chagas 2009a.* Disponível em: < <http://www.fiocruz.br/chagas/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=126> >. Acesso em 13 de maio de 2009.
  31. VALDEZ, R.H. & et al. Biological activity of 1,2,3,4-tetrahydro- $\alpha$ -carboline-3-carboxamides against *Trypanosoma cruzi*. *Acta Trop.* 110: 7-14, 2009.
  32. VERZA, M. & et al. Biotransformation of a Tetrahydrofuran Lignan by the Endophytic Fungus *Phomopsis* Sp. *J. Braz. Chem. Soc.* 20(1): 195-200, 2009.
  33. SAÚDE-GUIMARÃES, D.A. & FARIA, A.R. Substâncias da natureza com atividade anti *Trypanosoma cruzi*. *Rev. Bras. Farmacogn.* 17(3): 455-465, 2007.
  34. RIBEIRO, C.M.R. & et al. Ciclização do lapachol induzida por sais de tálio III. *Quim. Nova.* 31 (4): 759-762, 2008.
  35. ALVES, G.M.C. *Desenvolvimento de cápsula gelatinosa mole de  $\beta$ -Lapachona para terapias antineoplásticas em humanos.* Dissertação (Mestrado em Ciências Farmaceuticas). Universidade Federal de Pernambuco, 2004.
  36. PALMA, A. & et al. Synthesis and *in vitro* activity of new tetrahydronaphtho[1,2-b]zajepine derivatives against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania chagasi* parasites. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19:2360-2363, 2009.
  37. PIZZOLATTI, M.G. & et al. Trypanocidal activity of coumarins and styryl-2-pyrones from *Polygala sabulosa* A.W. Bennett (Polygalaceae). *Rev. Bras. Farm.* 18(2): 177-182, 2008.
  38. LEITE, A. C. L. & et al. Synthesis, docking, and *in vitro* activity of thiosemicarbazones, aminoacyl-thiosemicarbazides and acyl-thiazolidones against *Trypanosoma cruzi*. *Bioorg. Med. Chem.* 14(11): 3749-3757, 2009.
  39. SOEIRO, M.N.C. & CASTRO, S.L. *Trypanosoma cruzi* targets for new chemotherapeutic approaches. *Expert. Opin. Ther. Tar.* 13: 105-121, 2008.
  40. DNDi (Drugs for Neglected Diseases Initiative). **Projetos da DNDi – Principais Atividades 2008/2009 – Doença de Chagas, 2008.** Disponível em: < [http://www.dndi.org.br/Portugues/atuais\\_projetos\\_portfolio\\_dndi.aspx#Chagas](http://www.dndi.org.br/Portugues/atuais_projetos_portfolio_dndi.aspx#Chagas) >. Acesso em 25 de abril de 2009.
  41. FIOCRUZ (Fundação Oswaldo Cruz). *A história da terapêutica da doença de Chagas, 2009b.* Disponível em: < <http://www.fiocruz.br/chagas/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=126> >. Acesso em 13 de maio de 2009.
  42. HERNÁNDEZ-NÚÑEZ, E. & et al. Synthesis and *in vitro* trichomonocidal, giardicidal and amebicidal activity of N-acetamide(sulfonamide)-2-methyl-4-nitro-1H-imidazoles. *Eur. J. Med. Chem.* 44(7): 2975-2984, 2009.
  43. GUEDES, F.L. & et al. Ciclodextrinas: como adjuvante tecnológico para melhorar a biodisponibilidade de fármacos. *Rev. Bras. Farm.* 89 (3): 220-225, 2008.
  44. LIMA, A.A.N. *Desenvolvimento de dispersões sólidas e complexos de inclusão para benznidazol em formas farmacêuticas sólidas*, 2008. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmaceuticas). Universidade Federal de Pernambuco.
  45. LAMAS, M.C. & et al. Development of parenteral formulations and evaluation of the biological activity of the trypanocide drug benznidazole. *Int. J. Pharm.* 307 (2): 239-243, 2006.
  46. DONNICIA, C. L. & et al. Ruthenium complexes endowed with potent anti-*Trypanosoma cruzi* activity: Synthesis, biological characterization and structure-activity relationships. *Bioorg. Med. Chem.* 17 (14): 5038-5043, 2009.
  47. SOARES-SOBRINHO, J.L. & et al. Delineamento de alternativas terapêuticas para o tratamento da doença de Chagas. *Rev. Patol. Trop.* 36 (2): 103-118, 2007b.
  48. BRASIL, Ministério da Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia- Decit. *Boletim Informativo Decit.* Edição Especial: Oficina de Prioridades de Pesquisa em Saúde, julho, 2008.
  49. BRASIL, Ministério da Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia- Decit. *Boletim Informativo Decit.* Edição Especial, nº02, abril, 2009.
  50. MSF (Médicos Sem Fronteiras). *MSF atende a pacientes com chagas desde 1999.* Disponível em: < [www.msf.org.br](http://www.msf.org.br) > Acesso em: 15 de março de 2009.
  51. FIOCRUZ (Fundação Oswaldo Cruz), 2009c. Disponível em: < [www.fiocruz.br](http://www.fiocruz.br) >. Acesso em 23 de maio de 2009.
  52. INPI (Instituto Nacional de Propriedade Intelectual). [www.inpi.gov.br](http://www.inpi.gov.br). Acesso em: 23/05/2009 as 12:20h.

Autor correspondente  
 Pedro José Rolim Neto  
 E-mail: pedro.rolim@pq.cnpq.br