

InfoLEISH

Boletim informativo da redeLEISH-1ª edição

Maio de 2016

editorial

UMA BREVE HISTÓRIA DA CRIAÇÃO DA REDE

A Rede de Pesquisadores e Colaboradores em Leishmaniose - redeLEISH - começou a ser estruturada em 2013 com identificação de pesquisadores e instituições de referência no manejo da leishmaniose tegumentar americana (LTA) em diversos estados do Brasil. Ainda em 2013 e no primeiro semestre de 2014, representantes da DNDi realizaram visitas aos centros com o objetivo de mapear as capacidades para a condução de ensaios clínicos em LTA.

A redeLEISH foi oficialmente lançada durante o primeiro encontro realizado em setembro de 2014 no Rio de Janeiro contando com o apoio do Ministério da Saúde do Brasil e da Fiocruz. Os principais objetivos da rede são oferecer suporte à implementação de ensaios clínicos para avaliação de novas ferramentas terapêuticas para a leishmaniose e promover o intercâmbio de conhecimentos técnicos e científicos entre os seus participantes.

A partir do segundo semestre de 2014, com o apoio de parceiros como Ruta N e o Programa de Estudos e Controle de Doenças Tropicais (PECET) na Colômbia, novos centros de pesquisa e colaboradores do país passaram a integrar a rede. Como fruto desta parceria, nosso segundo encontro foi realizado em julho de 2015 na sede da Ruta N em Medellín, Colômbia. Os países representados neste encontro foram Bolívia, Brasil, Colômbia, Guatemala, México, Panamá, Peru e Venezuela, além da OPAS, do TDR/OMS e da FIND.

Para apoiar suas atividades a rede conta com um comitê que se reúne virtualmente a cada dois meses, sendo formado por especialistas de diversas instituições de referência.

A rede continua crescendo e incorporando novos membros e, para melhorar a integração e interlocução, em outubro de 2015 foi criado o Webforum: um espaço virtual para compartilhar experiências e informações relativas à pesquisa e desenvolvimento de novos tratamentos e ferramentas diagnósticas para a leishmaniose.

É nesse espírito que elaboramos nosso 1º Boletim Informativo Anual - O INFOLEISH!

Boa leitura!

MADY BARBEITAS
Coordenadora da redeLEISH
DNDi - Rio de Janeiro, Brasil

PERFIL DO PRODUTO ALVO PARA A LEISHMANIOSE CUTÂNEA:

CARACTERÍSTICA	IDEAL	ACEITÁVEL
• ESPÉCIES-ALVO •		
Resposta terapêutica dependente da espécie	Todas as espécies de <i>Leishmania</i>	<i>L. tropica</i> e <i>L. braziliensis</i>
• SEGURANÇA •		
Necessidade de monitoramento de segurança	Nenhuma	Nível de atenção básica
Tolerabilidade - Critério comum de terminologia para evento adverso ¹	Bem tolerado Todas as reações adversas < grau 1	Bem tolerado em > 95% dos pacientes, < 5% de reações adversas sistêmicas > grau 2, < 30% de reações adversas locais > grau 2, nenhuma mortalidade causada pelo tratamento
Contraindicação	Nenhuma	Podem ser avaliadas na atenção básica
Uso na gravidez	Uso seguro na gravidez e lactação	Categoria B2 ²
• EFICÁCIA •		
Cura clínica completa 3 meses após o início do tratamento ³ .	>95% dos pacientes	60% para <i>L. tropica</i> 70% para <i>L. braziliensis</i>
Cicatrização	Cicatriz mínima	Não é pior que a cura espontânea
Prevenção de recidiva e forma recidivans	Nenhuma recaída / forma recidivans / LM	Taxa de recaída / forma recidivans / LM < 5% até 1 ano
Confirmação parasitológica da eficácia	Não	Não
• ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO •		
Via de administração	Tópica / oral	Não-parenteral ou poucas doses se parenteral
Tempo de administração -	14 dias (Tópico), < 7 dias (Oral), Não (Parenteral)	28 dias (Tópico), 2 x / dia por 28 dias (Oral), 3 injeções (Parenteral)
• POPULAÇÃO-ALVO •		
Idade	Sem restrições	>9 meses de idade
Pacientes imunocomprometidos	Sim	Não
• CARACTERÍSTICAS DO PRODUTO •		
Estabilidade	Sem necessidade de cadeia de frio. Estável pelo menos 3 anos a 37°C	2 anos entre 4 e 8°C
• CUSTO •		
Custo por tratamento	US\$ 5	US\$ 50

1. National Cancer Institute. Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0

2. Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas;

3. Critério de cura: Reepitelização completa (100%) / aplanamento das lesões

Editorial: uma breve história da criação da rede	1
Perfil do produto alvo para a leishmaniose cutânea	1
A estratégia de longo prazo da DNDi para a leishmaniose cutânea: avanços e desafios	2
Estudo Anfoleish	3
Estudo de combinação de termoterapia e miltefosina	4
A etiologia da leishmaniose cutânea em diferentes áreas do Brasil	5
Desafio: teste rápido para o diagnóstico da leishmaniose cutânea	6
Entrevista: a OMS na luta global contra a leishmaniose	7
Barreiras ao acesso dos medicamentos para leishmaniose	8
Estratégias para melhorar o acesso e disponibilidade dos medicamentos antileishmania nas Américas	9
Um dia no centro de saúde Dr. Jackson Lopes da Costa - Bahia	10
Conheça o Webforum da redeLeish!	11
Agradecimentos e créditos	11

A ESTRATÉGIA DE LONGO PRAZO DA DNDi PARA A LEISHMANIOSE CUTÂNEA: AVANÇOS E DESAFIOS

JEAN-ROBERT IOSET
Gerente de Descoberta de fármacos
DNDi - Genebra



A leishmaniose cutânea (LC) está presente em todo o mundo, entretanto 90% dos casos ocorrem em alguns países do Oriente Médio (Irã, Síria, Arábia Saudita e Afeganistão) e da América Latina (Colômbia, Peru e Brasil). A LC tem incidência estimada entre 0,7 e 1,3 milhão de casos por ano, sendo a maioria em crianças. A LC pode apresentar-se sob forma disseminada e provocar uma afecção generalizada e debilitante em pacientes imunodeprimidos (por exemplo, pacientes com HIV). Sendo uma doença relacionada à pobreza, gera efeitos devastadores nas comunidades locais, incluindo déficit educacional, perdas econômicas e estigma social em populações que já vivem com recursos limitados. Somente alguns pacientes têm acesso aos tratamentos, incluindo a anfotericina B, os antimoniais, a miltefosina e a termoterapia, que ainda deixam a desejar em termos de eficácia, segurança e facilidade de administração no campo. A DNDi pretende preencher esta lacuna e desenvolver novos tratamentos de curta duração, seguros, eficazes, acessíveis e adaptados às necessidades no campo.

A DNDi decidiu de modo pragmático concentrar seus esforços no desenvolvimento de tratamentos predominantemente voltados contra as espécies *L. tropica* e *L. braziliensis*, devido à sua associação com formas clínicas mais graves e por sua importância para a saúde pública. Os esforços de Pesquisa e Desenvolvimento da DNDi podem ser esquematicamente divididos em duas categorias:

1 - Projetos de curto prazo: consistem na implementação de estudos clínicos com objetivo de otimizar os tratamentos disponíveis por meio de novas formulações (por exemplo: formulação tópica de anfotericina B, estudo Anfoleish) ou de combinações de tratamentos existentes (estudo de combinação de termoterapia e miltefosina). Estes ensaios clínicos são apresentados nos próximos artigos.

2 - Projetos de longo prazo: concentram-se em identificar e desenvolver novos candidatos a fármacos ativos por via oral que possam avançar rapidamente para a fase clínica.

O objetivo desta estratégia é mudar radicalmente o paradigma do tratamento da LC, disponibilizando um tratamento oral mais eficaz (idealmente mais de 95%), mais seguro (com boa tolerabilidade, sem eventos adversos graves, sem ou com pouca necessidade de monitoramento, este podendo ser realizado em centros de atenção primária à saúde), e de curta duração (menos de 7 dias). Candidatos potenciais são identificados por meio da triagem de medicamentos já aprovados para outras indicações terapêuticas (abordagem de reposicionamento de medicamentos) ou por meio da avaliação de compostos oriundos do desenvolvimento de candidatos pré-clínicos para o tratamento da leishmaniose visceral (LV) na DNDi.

A organização vem colaborando com algumas instituições de pesquisa (Imperial College, London School of Hygiene and Tropical Medicine e também o Instituto de Pesquisas do Exército Walter Reed) que proporcionam uma gama de modelos *in vitro* e *in vivo* para avaliação da eficácia de fármacos. Até o momento, apenas alguns compostos, todos provenientes de três séries químicas distintas que fazem parte do portfólio pré-clínico da DNDi para a LV, mostraram resultados promissores de eficácia *in vivo*. Outros estudos estão em andamento para melhor avaliar a eficácia (potencial de cura) desses fármacos em regimes de dosagem alternativos.

Um dos desafios pré-clínicos mais importantes na identificação e desenvolvimento de novos candidatos para o tratamento da LC é a falta de modelos animais validados para avaliação de eficácia. Existem alguns modelos animais (principalmente roedores) que são habi-

tualmente usados por vários laboratórios. Entretanto, nenhum desses modelos tem demonstrado simular satisfatoriamente a infecção causada pela LC em seres humanos, visto que diferem notavelmente dos humanos no que diz respeito à resposta imunológica à infecção e às manifestações clínicas.

Vários parâmetros podem ter impacto significativo no sucesso destes modelos para avaliação de eficácia das drogas em teste, entre eles o tipo e o estado imunológico do animal, as espécies e cepas de *Leishmania* utilizadas para causar a infecção, o tamanho do inóculo e o método utilizado para quantificar a infecção no final do tratamento. Os poucos parâmetros acima mencionados - entre outros, já que esta não é uma lista exaustiva - teriam de ser avaliados e padronizados no processo de validação do modelo animal.

A escassez de dados clínicos que poderiam ser utilizados como referencial no desenvolvimento de modelos animais preditivos da eficácia das drogas, para não dizer a sua quase ausência quando se trata de medicamentos a serem administrados por via oral, atualmente constitui uma deficiência clara. Neste contexto, espera-se que o desenvolvimento e uma eventual transição de novos candidatos a fármacos para a fase clínica possam dar suporte à validação de modelos animais melhores e mais preditivos da eficácia dos medicamentos.

Referências

Website da DNDi <http://www.dndi.org/diseases-projects/leishmaniasis> (informações sobre a doença, a estratégia institucional e os projetos desenvolvidos)

Mears ER, Modabber F, Don R, Johnson GE. PLoS Negl Trop Dis. 2015 3;9(9):e0003889. doi: 10.1371/journal.pntd.0003889. A Review: The Current In Vivo Models for the Discovery and Utility of New Anti-leishmanial Drugs Targeting Cutaneous Leishmaniasis. <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0003889>





ESTUDO ANFOLEISH

Segurança, farmacocinética e eficácia do Anfoleish para o tratamento da leishmaniose cutânea não complicada na Colômbia

Anfoleish é um creme contendo Anfotericina B a 3% que foi desenvolvido pelo Programa de Estudo e Controle de Doenças Tropicais (PECET)/ Universidade de Antioquia, Medellín, Colômbia e a Humax Pharmaceutical, Medellín, Colômbia, como uma alternativa terapêutica tópica para o tratamento da leishmaniose cutânea não complicada.

Este é um estudo clínico de Fase Ib/II, randomizado, não comparativo. O recrutamento de participantes foi realizado em dois centros: o Centro de Recuperação para Leishmaniose, Bonza, Colômbia e o PECET.

O estudo tem duas fases. O objetivo da primeira fase é avaliar a segurança e o perfil farmacocinético da Anfotericina B tópica aplicada por 28 dias. Na segunda fase o objetivo é avaliar a eficácia do tratamento nos dois regimes propostos (abaixo), mensurada pela proporção de participantes que cumprem com os critérios de cura inicial no dia 90 (D90).

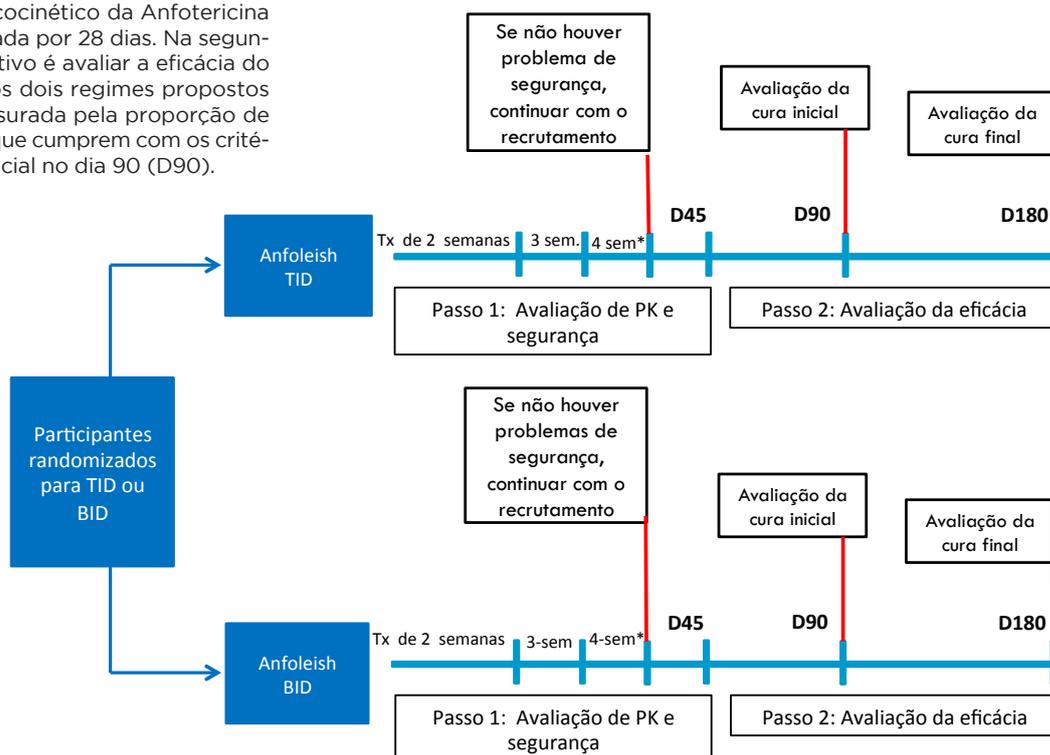
Aplicação do Anfoleish:



O recrutamento de pacientes teve início em fevereiro de 2014. A princípio esperava-se incluir apenas participantes com lesões causadas por *L.braziliensis*,

porém, devido ao baixo número destes pacientes, foi decidido incluir também participantes com lesões causadas por *L.panamensis*. A análise interina realizada com 30 participantes, não demonstrou nenhum problema de segurança relacionado ao uso do Anfoleish e, desta forma continuou-se com o recrutamento até completar um total de 80 participantes.

Os últimos participantes completaram o acompanhamento do D90 em março e concluirão os seis meses em junho de 2016. Espera-se que o relatório final esteja disponível em agosto – setembro de 2016.



*O recrutamento será interrompido após o ingresso de 15 participantes por braço.



ESTUDO DE COMBINAÇÃO DE TERMOTERAPIA E MILTEFOSINA

Ensaio multicêntrico duplo cego randomizado para determinar a eficácia e segurança do uso combinado de termoterapia e miltefosina para o tratamento da leishmaniose cutânea não complicada no Novo Mundo

Em colaboração com o PECET e o Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt - Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru, e com o apoio de Ruta N, Medellín, Colômbia, a DNDi está iniciando um estudo clínico combinando um tratamento tópico, a termoterapia, com um tratamento sistêmico, a miltefosina.

Este estudo se enquadra na estratégia de curto prazo da DNDi de melhorar as opções terapêuticas existentes, por meio da combinação de tratamentos recomendados e aprovados pela OMS, o que permitirá teoricamente incrementar as taxas de cura e reduzir o tempo de tratamento dos medicamentos atualmente utilizados em monoterapia.

Este estudo de fase II tem por objetivo determinar a eficácia, segurança e tolerabilidade da termoterapia + placebo oral por 21 dias em comparação com termoterapia + miltefosina oral por 21 dias em pacientes com leishmaniose cutânea não complicada no Peru e na Colômbia.

Participarão do estudo 130 indivíduos com diagnóstico confirmado de leishmaniose cutânea e que apresentem um número de lesões inferior ou igual a 4, com menos de 4 meses de duração e de tamanho entre ≥ 0.5 cm e ≤ 4 cm de diâmetro, não localizadas na face, perto de membranas mucosas e articulações.

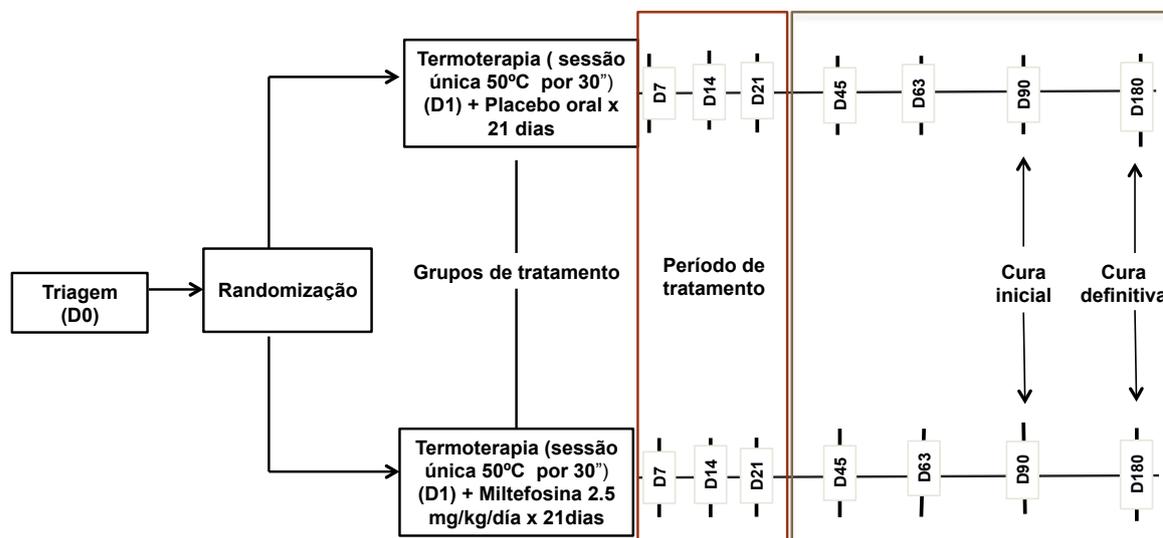
Os participantes serão randomizados em um dos seguintes grupos de tratamento:

Termoterapia - uma sessão com aplicações de 30 segundos



O desfecho primário foi definido como a proporção de participantes em cada regime de tratamento que cumpram com o critério de cura clínica inicial avaliada no Dia 90: 100% de reepitelização da(s) lesão(ões) ulcerada(s) ou o aplanamento e/ou ausência de sinais de endurecimento da(s) lesão(ões) não ulcerada(s).

O estudo terá uma duração de 22 meses, incluindo 4 meses para obter as aprovações das autoridades regulatórias em cada país, um período de recrutamento de 12 meses e 6 meses de seguimento. Uma análise interina de futilidade será realizada quando 50% dos participantes completarem a visita de seguimento do Dia 90.





Dra. LOURDES MARIA GARCEZ
Epidemiologia das
leishmanioses na Amazônia
Instituto Evandro Chagas
- Belém, PA, Brasil



A ETIOLOGIA DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA EM DIFERENTES ÁREAS DO BRASIL

A leishmaniose tegumentar provoca lesões persistentes na pele e até mesmo em mucosas, mas a forma cutânea da doença, é a apresentação clínica mais comum, responsável por mais de 90% das ocorrências. O início é uma lesão no local da picada do inseto transmissor, que evolui eventualmente com variações na apresentação clínica e resposta terapêutica. A eficácia dos medicamentos também é variável e, em casos de resistência aos antimoniais, a cura pode não ser alcançada.

Essas variações em resposta à infecção ou tratamento têm relação direta com a imunidade do paciente, mas também com o modo particular de indução da resposta imune pelas diferentes espécies ou mesmo linhagens patogênicas de *Leishmania*.

Os protozoários causadores da doença no Brasil pertencem aos subgêneros *Viannia* e *Leishmania*: *L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) guyanensis*, *L. (V.) lainsoni*, *L. (V.) shawi*, *L. (V.) naiffi*, *L. (V.) lindenbergi* e *L. (L.) amazonensis*. A resistência ao medicamento de primeira linha para tratamento da leishmaniose cutânea, o Glucantime®, já é comprovada para infecções causadas por *L. (V.) guyanensis* e por certas linhagens de *L. (V.) braziliensis*.

Outro grande problema enfrentado no controle da leishmaniose cutânea é a alta toxicidade dos medicamentos disponíveis, que induzem morbidade em frequência semelhante à provocada pela doença. Portanto, medicamentos mais eficazes e menos tóxicos contra leishmaniose cutânea são muito necessários.

A avaliação de drogas candidatas ao tratamento da leishmaniose cutânea depende de estudos clínicos bem conduzidos, mas a interpretação dos resultados é

comumente prejudicada diante de tantas variações. Para avançar na padronização dos ensaios clínicos é necessário gerar informações sobre a etiologia da doença, especialmente em áreas amazônicas, onde é grande a diversidade de agentes etiológicos e de insetos vetores.

Com relação ao diagnóstico etiológico da leishmaniose cutânea, a identificação de espécies de *Leishmania* com métodos moleculares ainda carece de padronização. Em conjunto, as PCRs (*polymerase chain reaction*) com marcadores SSUr e G6PD têm alto valor preditivo positivo para identificar gênero, subgênero *Viannia* e a espécie *L. (V.) braziliensis*, mas sua sensibilidade pode ser muito baixa na presença de variantes. Se incluídos outros marcadores (ITS1 e Hsp70-234) em PCRs-RFLP (*restrict fragment length polymorphism*) o poder discriminatório das PCRs aumenta para cinco, dentre as sete espécies existentes, mas com menor valor preditivo positivo. O sequenciamento e análise dos amplicons de ITS1 e Hsp70-234 forneceriam informações adicionais para confirmar a identificação de espécie.

Essa pesquisa tem como objetivo descrever a diversidade de espécies de *Leishmania* em amostras clínicas do Acre, Pará e Mato Grosso, todos estados brasileiros incluídos no bioma Amazônia. O grande desafio é identificar os agentes etiológicos em nível de espécie usando o DNA extraído diretamente de amostras clínicas (biópsias de pele) em etapas de amplificação e sequenciamento de fragmentos do DNA. Essa identificação é particularmente complexa em áreas de grande biodiversidade, pois a ocorrência de variantes de uma mesma espécie ou de híbridos entre duas espécies é um fator complicador.

Somente no Pará, segundo maior estado amazônico, são registradas todas as sete espécies de *Leishmania* que atingem humanos no Brasil. O Acre registra pelo menos quatro delas e o Mato Grosso, com parte de seu território no bioma Amazônia, tem pelo menos duas espécies epidemiologicamente importantes. Além disso, perfis híbridos entre diferentes espécies de *Leishmania* têm sido frequentemente encontrados em áreas amazônicas, sobretudo no Pará.

A pesquisa é uma colaboração entre diversas instituições integrando a rede LEISH: a DNDi, o Instituto Evandro Chagas (IEC) - Ministério da Saúde, a Universidade do Estado do Pará, o Hospital Municipal de Tomé-Açu, Secretaria Municipal de Saúde de Tomé-Açu, Pará, o Hospital Universitário Júlio Müller - Universidade Federal de Mato Grosso, e a Unidade Referência em Atenção Primária Dra. Claudia Vitorino, Secretaria de Estado de Saúde do Acre.

O Instituto Evandro Chagas no Pará é a instituição responsável pela pesquisa, onde se realizam todas as análises genéticas, precisamente no Laboratório de Epidemiologia das Leishmanioses e no Centro de Inovações Tecnológicas. As demais instituições são responsáveis pela abordagem clínica e coleta de amostras. A DNDi orienta e supervisiona a pesquisa com rigores de ensaio clínico e a rede LEISH proporciona o ambiente de interação imprescindível para que este e outros empreendimentos científicos sejam propostos e levados a efeito com a parceria de pesquisadores experientes do Brasil e de outros países latino-americanos.

Iniciada em julho de 2015, a inclusão dos participantes dos três estados na pesquisa (n=78) foi finalizada em dezembro do mesmo ano. As análises moleculares estão em curso.

Os resultados finais do estudo, que conta com o apoio financeiro da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos para Saúde do Ministério da Saúde - SCTIE/DECIT no âmbito do Acordo de Cooperação e Assistência Técnica firmado entre o Ministério da Saúde / Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE), FIOCRUZ e DNDi, estarão disponíveis no segundo semestre de 2016.

O intento, além de prover bases às pesquisas clínicas para testes de drogas contra leishmaniose cutânea, é que esta iniciativa seja inspiradora para a realização de outros projetos colaborativos entre as instituições que participam da rede LEISH.





DESAFIO: TESTE RÁPIDO PARA O DIAGNÓSTICO DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA

ISRA CRUZ

PhD. Analista científico sênior do programa de Doenças Tropicais Negligenciadas, Foundation for Innovative New Diagnostics, FIND (Genebra, Suíça). isra.cruz@finddx.org



A leishmaniose cutânea (LC) é causada por várias espécies de *Leishmania* que são transmitidas através da picada da fêmea de flebótomo. Dependendo das espécies de *Leishmania* e da resposta imune do paciente, ocorre uma série de manifestações clínicas que variam desde pequenos nódulos à destruição de tecidos da mucosa oral e da faringe. A LC não é uma doença fatal por si só, embora seja responsável por lesões cutâneas crônicas e desfigurantes, resultando em uma carga significativa de morbidade e estigma social. Esta doença afeta principalmente países com baixa e média renda, com recursos limitados para a saúde pública e que devem empenhar-se também na luta contra outras doenças de alto impacto. Em consequência, o esforço dedicado ao diagnóstico, tratamento e controle da LC ainda é escasso. Atualmente a OMS considera a LC como uma doença emergente e não controlada (de Categoria 1).

A detecção precoce da LC é necessária para limitar a extensão das lesões, estabelecer um tratamento adequado e proteger a comunidade das espécies de *Leishmania* que são transmitidas em um ciclo antroponótico. O diagnóstico deve ser sensível, visto que a carga parasitária diminui nas lesões crônicas; e específico, pois algumas das opções terapêuticas apresentam uma alta toxicidade. O diagnóstico diferencial é amplo e inclui, entre outras condições, a esporotricose, boubá, hanseníase, micetoma, tuberculose cutânea, sarcoidose e a úlcera tropical.

Portanto, o diagnóstico clínico deve ser baseado em técnicas de laboratório, entre estas o exame parasitológico direto (microscopia e cultura) e testes imunológicos e moleculares.

A escolha do teste diagnóstico depende muito da infraestrutura e dos recursos disponíveis no local de atendimento ao paciente. A microscopia e a cultura de biópsias, raspagens ou aspirados da lesão apresentam uma sensibilidade reduzida, especialmente nas lesões crônicas. A detecção de anticorpos anti-*Leishmania* não se aplica com frequência ao diagnóstico da LC devido à sua baixa sensibilidade, decorrente de uma fraca resposta humoral do hospedeiro.

Outro teste imunológico é o teste de Montenegro (MST), que mostra a exposição à *Leishmania* medindo a resposta da hipersensibilidade tardia ao antígeno completo do parasito; o MST é um teste relativamente simples e de alta sensibilidade, mas sua especificidade é questionável por não diferenciar as infecções atuais, passadas ou aquelas assintomáticas; e para sua produção é necessária infraestrutura adequada para o cultivo de *Leishmania*, além de rigoroso controle de qualidade.

O diagnóstico molecular apresenta elevada sensibilidade e a vantagem de conseguir o diagnóstico de espécie com elevada especificidade, dependendo do alvo selecionado e / ou de uma série de aplicações pós-amplificação. No entanto, devido à sua complexidade e requisitos técnicos, seu uso está atualmente limitado a laboratórios de referência.

Devido à baixa sensibilidade e / ou especificidade, bem como à complexidade de algumas das técnicas atualmente disponíveis, a maioria dos pacientes de LC não têm acesso a um diagnóstico precoce e confiável; o que aumenta a morbidade e diminui as chances de controle. Para avançar na luta contra a LC é necessário estudar novas alternativas de diagnóstico que sejam acessíveis, sensíveis, específicas, robustas e simples, de preferência em um formato de teste rápido.

Uma abordagem pouco explorada até agora é a detecção do antígeno de *Leishmania* nas lesões cutâneas. Atualmente, um teste imunocromatográfico rápido desenvolvido pelo laboratório IN-BIOS International Inc. (EUA) parece ser a opção mais promissora. Este teste detecta antígeno de *Leishmania* através do uso de um anticorpo monoclonal e foi testado na Tunísia, para o diagnóstico da LC causada por *L. major*, apresentando uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 84,2% em área endêmica. Durante o primeiro semestre de 2016, a Fundação para Novos Diagnósticos Inovadores (da sigla em inglês FIND) está coordenando uma série de ensaios clínicos no Afeganistão, Sudão e Suriname para avaliar a validade deste teste no diagnóstico da LC causada por *L. tropica*, *L. major* e *L. guyanensis*, respectivamente. Se o teste revelar-se eficaz nestes cenários, representará um grande avanço no acesso ao diagnóstico precoce da LC, ajudando a melhorar o manejo e controle da doença.



entrevista

A OMS NA LUTA GLOBAL CONTRA A LEISHMANIOSE

JOSÉ POSTIGO
Programa de Controle de Leishmaniose
Unidade de Gestão Inovadora e Intensificada de Doenças
Departamento de Doenças Tropicais Negligenciadas
(HTM/NTD/IDM)
Organização Mundial da Saúde



“Tradicionalmente a OMS direcionava seus esforços para a leishmaniose visceral, atualmente esse cenário mudou. Quais atividades estão sendo desenvolvidas em leishmaniose cutânea?”

J.P. Desde 2007, quando a resolução WHA60.13 foi aprovada, a OMS alocou recursos financeiros e técnicos para as regiões e países onde a leishmaniose cutânea representa um problema de saúde pública. Desde então, a OMS tem coordenado o fortalecimento do controle da leishmaniose cutânea através de uma rede de especialistas e membros dos programas nacionais de controle. Especificamente, a OMS desenvolveu diversos planos estratégicos regionais, manuais e cursos de formação para o manejo de casos, adaptados para cada tipo de doença e definiu o conjunto mínimo de variáveis e indicadores que todo sistema de vigilância epidemiológica deve abranger. Além disso, nos países em crise, como a República Árabe da Síria e Afeganistão, a OMS tem sido fundamental para facilitar a chegada de medicamentos.

Além de usar o antimonial pentavalente, quais foram os esforços da OMS para promover outras opções de tratamento (termoterapia, nitrogênio líquido, etc.) nos países endêmicos?

J.P. A OMS incluiu todas as opções de tratamento disponíveis nos seus manuais de manejo dos casos. Assim, os países dispõem de protocolos de tratamento detalhados não apenas para o antimonial pentavalente, mas também para as outras técnicas mencionadas. O desafio, no entanto, é convencer os países a adotar tratamentos alternativos, ou obter os recursos financeiros para realizar isso.

Dados os problemas atuais de conflito armado e deslocamento de populações, têm surgido novos surtos de leishmaniose no Oriente Médio. Que medidas a OMS está tomando para controlar estes novos surtos?

J.P. A OMS está concentrando seus esforços em apoiar as organizações que atuam no campo, seja por meio do abastecimento de material médico ou de treinamento. Evidentemente, implementar medidas de controle em grande escala em um cenário de guerra não é viável.

De acordo com os principais marcos e metas da OMS – WHO key milestones and targets – pretende-se detectar e tratar 85% dos casos de LC em países endêmicos até 2020. Quais têm sido as ações para alcançar esse objetivo?

J.P. O roteiro que a OMS estabeleceu em 2012 tinha como metas detectar 70% dos casos e tratar pelo menos 90% destes na Região do Mediterrâneo Oriental da OMS até o fim de 2015. Este objetivo faz parte do quadro de ação para a leishmaniose cutânea na região, tendo sido desenvolvido em conjunto por especialistas e membros dos programas nacionais de controle. As ações foram executadas pelos próprios países endêmicos, que são os responsáveis por implementar as atividades de controle. Atualmente a OMS está fazendo o acompanhamento dos dados de monitoramento obtidos nos últimos cinco anos através do sistema de vigilância epidemiológica para avaliar, com a informação disponível, em que medida esta meta foi atingida.”

Entrevista realizada por e-mail
em 22/03/2016



BARREIRAS AO ACESSO DOS MEDICAMENTOS PARA LEISHMANIOSE

ALEXANDRA GRANT
Gerente Sênior
de Iniciativas Estratégicas,
DNDi - Genebra



3 50 milhões de pessoas em 98 países estão em risco de contrair a leishmaniose, doença causada pela *Leishmania*, transmitida por flebótomos. Embora haja algum progresso no desenvolvimento de medicamentos, principalmente para a leishmaniose visceral (também conhecida como kala-azar), os medicamentos atuais permanecem caros, tóxicos, difíceis de administrar ou mal adaptados para o uso em áreas remotas. Existe uma carência de tratamentos adequados na África e na América Latina.

Embora existam alguns tratamentos recomendados pela OMS, o acesso sustentável ao tratamento não está amplamente disponível em países endêmicos. Os gargalos de acesso podem ocorrer em muitas áreas, tanto a nível global e / ou a nível nacional. Neste artigo, resumimos duas barreiras comuns de acesso que ocorrem a nível global: a falta de informação transparente sobre o mercado e a realidade de um mercado monopolista.

Falta de informação transparente sobre o mercado

Quando se pensa nas etapas, processos e logística necessários para o planejamento da produção de medicamentos com garantia de qualidade, é essencial ter uma ideia precisa do tamanho do mercado, da demanda e das capacidades de produção de maneira a poder planejar com precisão a produção e reduzir os custos de fabricação.

Quando os fabricantes não conseguem

planejar a produção de medicamentos porque não há informação suficiente sobre o mercado, frequentemente isso resulta na incapacidade de atender a demanda, ocorrendo escassez e rupturas de estoque no campo. No que diz respeito aos medicamentos para o tratamento da leishmaniose, por exemplo, os pedidos são feitos por poucos compradores com volumes pequenos (muitas vezes insuficientes para atingir o volume de um “lote completo”, necessário para executar uma linha de produção). Estabelecer previsões da demanda para os diversos tratamentos para a leishmaniose e compartilhar estas informações com os fornecedores poderia ajudar a melhorar o processo de planejamento da produção destes medicamentos – promovendo melhor eficiência na produção e até mesmo uma redução de preços, com propostas de economia de custo devido à melhoria no planejamento dos processos de fabricação.

Mercado monopolista

Em um mercado onde existe apenas um fabricante, este pode cobrar o preço que julgar adequado, independentemente de sua acessibilidade para o consumidor final. Se por outro lado o mercado é competitivo (isto é, com vários produtores), os fabricantes são obrigados a competir para fechar negócios e muitas vezes esta concorrência resulta em redução de preços. A redução dos preços pode às vezes levar a um aumento do volume das solicitações de compra o que ainda reduz o custo global. Quando existe apenas um

produtor no mercado, o que é o caso de vários medicamentos para o tratamento da leishmaniose, não só o preço fica a critério do fabricante (o qual na maioria das vezes é bastante elevado), como também a sustentabilidade da produção não é garantida. Se o único fabricante decide interromper a produção de um determinado medicamento e não existem produtores alternativos, então isto representa um problema grave e incentivos podem ser necessários para que novos fabricantes entrem no mercado.

Há outras barreiras ao acesso, tais como a falta de financiamento necessário para compra de medicamentos e obstáculos no sistema de saúde a nível nacional e local. Problemas de qualidade também ocorreram com vários medicamentos para o tratamento da leishmaniose, sendo encontrados em alguns locais medicamentos que não apresentavam o padrão de qualidade requerido. Este artigo é apenas um resumo e não pretende ser uma lista detalhada de todas as questões de acesso em relação aos medicamentos para a leishmaniose, porém fornece alguns exemplos das importantes barreiras globais de acesso.



ESTRATÉGIAS PARA MELHORAR O ACESSO E A DISPONIBILIDADE DOS MEDICAMENTOS ANTILEISHMANIA NAS AMÉRICAS

NORA GIRÓN
Assessora Regional
Fundo Estratégico
HSS/MT -OPAS/
OMS



ANA NILCE
SILVEIRA
MAIA ELKHOURY
Assessora Regional
de Leishmaniose
CHA/VT
-OPAS/OMS



O acesso e disponibilidade dos medicamentos antileishmania seguem sendo um desafio para os países da região e para as agências de cooperação técnica. Atualmente os medicamentos disponíveis para o tratamento da leishmaniose apresentam grande toxicidade e tolerância limitada, além de várias barreiras para o acesso, entre elas: número limitado de fornecedores, que geralmente são exclusivos; a não inclusão destes fármacos na lista dos medicamentos essenciais; fabricação limitada pela indústria farmacêutica; compras individualizadas; custos elevados; estoques limitados e produção conforme a demanda; produtos ainda não registrados em todos os países além dos problemas relacionados com o fornecimento.

Em 2011, no âmbito da implementação do Programa Regional de Leishmaniose, a Organização Panamericana de Saúde (OPAS / OMS) realizou uma pesquisa nos países endêmicos, com o objetivo de conhecer melhor a situação do acesso e uso dos medicamentos antileishmania nas Américas, bem como para verificar o interesse destes países em utilizar o mecanismo do Fundo Estratégico da OPAS / OMS para melhorar a disponibilidade desses medicamentos. Naquele momento, observou-se que, embora os medicamentos antimoniais pentavalentes estivessem disponíveis nos mercados farmacêuticos, o preço por frasco de um mesmo fabricante variava de US\$ 1,30 a US\$ 7,97 entre os países e o acesso a outros medicamentos era limitado em 3 dos 10 países participantes.

Neste contexto, a OPAS / OMS, através do Fundo Estratégico¹, desde 2000 vem apoiando os países da região a fim de melhorar o acesso e o fornecimento estratégico dos medicamentos para o tratamento da leishmaniose e também para outras doenças negligenciadas, oferecendo cooperação técnica no planejamento, na quantificação da demanda, na compra dos medicamentos e assistência técnica na gestão de sistemas de fornecimento e distribuição.

A fim de satisfazer as necessidades e auxiliar os países, nos últimos anos os medicamentos antileishmania foram incluídos na lista do Fundo Estratégico de medicamentos atualmente recomendados para o tratamento da leishmaniose na região², como o antimoniato de meglumina, a anfotericina B lipossomal, a anfotericina B desoxicolato, a miltefosina (10 e 50 mg) e o isotionato de pentamidina. Através do Fundo Estratégico foi possível adquirir estes medicamentos para 8 países da região, garantindo a qualidade e preços competitivos, utilizando os valores estabelecidos pela OMS, conseguindo assim melhorias no acesso, na qualidade e eficiência na compra e uma melhora na cobertura para o tratamento da população afetada.

Além disso, a Unidade de Doenças Tropicais Negligenciadas e Transmitidas por Vetores da OPAS/OMS³ capacitou um distribuidor regional no Panamá, que trabalha com o apoio técnico do HSS/MT através do Fundo Estratégico, para apoiar os países em situação de emergência na distribuição de doações de

medicamentos para certas doenças negligenciadas como a malária e a Doença de Chagas, que vem mantendo um estoque de anfotericina B lipossomal para apoiar os países que não dispõem deste medicamento.

Apesar dos avanços já alcançados, ainda é necessário continuar apoiando os países no fortalecimento dos sistemas de gestão de medicamentos e suprimentos, promover a consolidação regional da demanda para negociar melhores preços e prazos de entrega, incluir esses medicamentos nos programas nacionais de farmacovigilância e promover seu uso adequado, principalmente por meio dos programas nacionais dos países envolvidos na gestão e tratamento de pacientes que sofrem destas doenças.

Referências

1. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=1159&Itemid=452&lang=es
2. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=29&Itemid=40754&file:///C:/Users/aelkhoury/Downloads/PAHO-Guia-Leishmaniasis-Américas-2013-Spa.pdf
3. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=37&Itemid=40760



UM DIA NO CENTRO DE SAÚDE DR. JACKSON LOPES DA COSTA – BAHIA

MADY BARBEITAS
Coordenadora da redeLEISH
DNDÍ – Rio de Janeiro



Corte de Pedra é um distrito situado no município de Presidente Tancredo Neves, na região do Recôncavo Bahiano, a 270 km da capital Salvador. Segundo o relato dos moradores mais antigos, o povoado começou a ser formado na década de 20 com a construção da BA - 02, estrada literalmente feita com o “corte das pedras” da região, o que provavelmente deu nome ao distrito.

Eu visitei o Centro de Saúde Dr. Jackson Maurício Lopes da Costa, referência no controle da leishmaniose. O Centro foi fundado em 1987 com a participação decisiva da união de moradores de Corte de Pedra, já naquela época a doença era bem conhecida dos moradores, que a chamam de “leishmania” ou “pereba brava”. “Lá em casa fui eu, o meu esposo, o menino e a irmã da minha sogra. Agora assim, se eu for te contar quantas pessoas eu conheço, eu passo o tempo todo aqui pra te falar, é mesmo muita gente” – declarou Andréia, professora e estudante de pedagogia. Dona Zenilda, moradora do município de Wenceslau, vizinho a Tancredo Neves, já sabia que tinha a doença quando a ferida começou a aparecer: “Tive febre, a ferida ficou sem sarar, e aí começou me doendo, e avermelhando, engrossando as beiradas e eu ‘vai ser leishmania mesmo, eu vou em Corte de Pedra’ porque eu já estou acostumada a ver gente com leishmania.”

O Centro atende a população de Corte de Pedra, e, principalmente, do entorno. Mocoronha, Valença, Nova Esperança, Teolândia, Pau da Letra, lugares que fui me familiarizando ao longo das entrevistas. Segundo Dr. Paulo Machado, a população em risco é de aproximadamente 500.000 em um raio de 30 km. Avanildo, trabalhador a construção civil, acordou bem cedo para a consulta: “Acordei cinco da manhã... mais ou menos uma hora e meia de viagem. Rapaz... é longe.” Uma alternativa para evitar o deslocamento diário dos pacientes para receber tratamento é o treinamento para aplicar injeções oferecido no Centro. Viviano participou desse treinamento e há mais de 30 anos aplica injeções: “Agora mesmo, tem um pouco de tempo que eu tava com o Tônico, tomou 180 injeções. Ele tomou aqui comigo. Só tomou umas quatro no posto de saúde.”

“Se essa doença desse em gerente de banco ou médico, ninguém trataria da forma que tratamos hoje.”

Cento e oitenta, duzentos, duzentos e dez, o número de injeções está na ponta da língua dos pacientes, o que nas entrelinhas entende-se por longos esquemas de tratamento e, em alguns casos,

ineficazes: “Tomei sessenta primeiro... aí não sarou. Aí levei mais noventa. Aí não sarou... Quer dizer, tá melhorando, mas não tá sarando. Aí passou mais sessenta. Fez duzentos e dez, né? Aí não sarou. Agora tô tomando outro medicamento no hospital.” E dói muito, eu pergunto: “Dói que ‘Ó meu deus’, nunca vi doer daquele jeito. Eu até que assobiava, não sou de andar gemendo, e eu assobiava, eu rangia os dentes de dor.” – responde Seu Manuel com um sorriso no rosto.

Apesar das terríveis dores e dificuldades do tratamento, poucos se queixam: “Eu tô cheia de problema, é dor na perna, dor no corpo todo, mas isso é coisa de gente velha... mas a gente não pode reclamar, mesmo se o tratamento é ruim.” – diz Dona Antônia de 72 anos. Mas quando eu pergunto o que eles gostariam que mudasse no tratamento, a resposta é clara: as injeções. “Ai... essas injeções. Também é muito forte. Fura a veia, pode dar problema de rim... é que é forte demais... acho que deveria mudar a questão do medicamento. E até porque a gente sofre muito pra tomar todo dia na veia. E principalmente as crianças” comenta Andréia que tem um filho de 2 anos em tratamento. É como Dr. Edgar Carvalho, médico do Centro, costuma dizer: “Se essa doença desse em gerente de banco ou médico, ninguém trataria da forma que tratamos hoje.”



Conheça o Webforum da redeLEISH!

O Webforum é uma plataforma online fácil de ser acessada que promove a interação entre os participantes da Rede, e o intercâmbio de informações sobre o que há de mais atual em pesquisa sobre as leishmanioses.

No Webforum toda a comunicação é realizada por e-mail. Para interagir ou compartilhar informações, basta você enviar um e-mail (ou responder um email recebido) para: redeleish@platforms.dndi.org. Desta forma todos os membros terão acesso a sua mensagem.

Além de facilitar a comunicação, o Webforum serve para tirar dúvidas rápidas, iniciar debates, solicitar e compartilhar documentos, promover eventos e consultar a biblioteca de artigos científicos.



APROVEITE E INSCREVA-SE JÁ:

<https://platforms.dndi.org/redeleish>

AGRADECIMENTOS E CRÉDITOS

A redeLEISH conta com o apoio do Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES), Ruta N, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos para Saúde do Ministério da Saúde - SCTIE/DECIT no âmbito do Acordo de Cooperação e Assistência Técnica firmado entre o Ministério da Saúde / Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE), FIOCRUZ e DNDi.

Conselho editorial:

Byron Arana
Joelle Rode
Mady Barbeitas
Marina Boni

Edição:

Mady Barbeitas

Produção:

Julia Alapenha

Tradução e revisão:

Jayme Fernandes
Júlia Alapenha
Mady Barbeitas
Marcela Dobarro
Nubia Rojas

Desenho gráfico:

Charles Savry

Créditos das Fotos:

Benoit Marquet
Carla Reis
Mady Barbeitas
Marina Boni

APOIO:





DNDi AMÉRICA LATINA

Drugs for Neglected Diseases *initiative*
iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas

Todos os direitos estão reservados pela DNDi América Latina. A publicação pode ser citada e analisada com a indicação da fonte. Esta publicação não está à venda e não se pode utilizá-la para fins comerciais. As solicitações de permissão para reproduzir, em parte ou em sua totalidade, devem ser dirigidas ao Departamento de Comunicação da DNDi América Latina.

DNDi América Latina
Rua Santa Heloisa, 5
Jardim Botânico- 22460-080
Rio de Janeiro - RJ - Brasil
Tel: +55 21 2215 2941
www.dndial.org

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