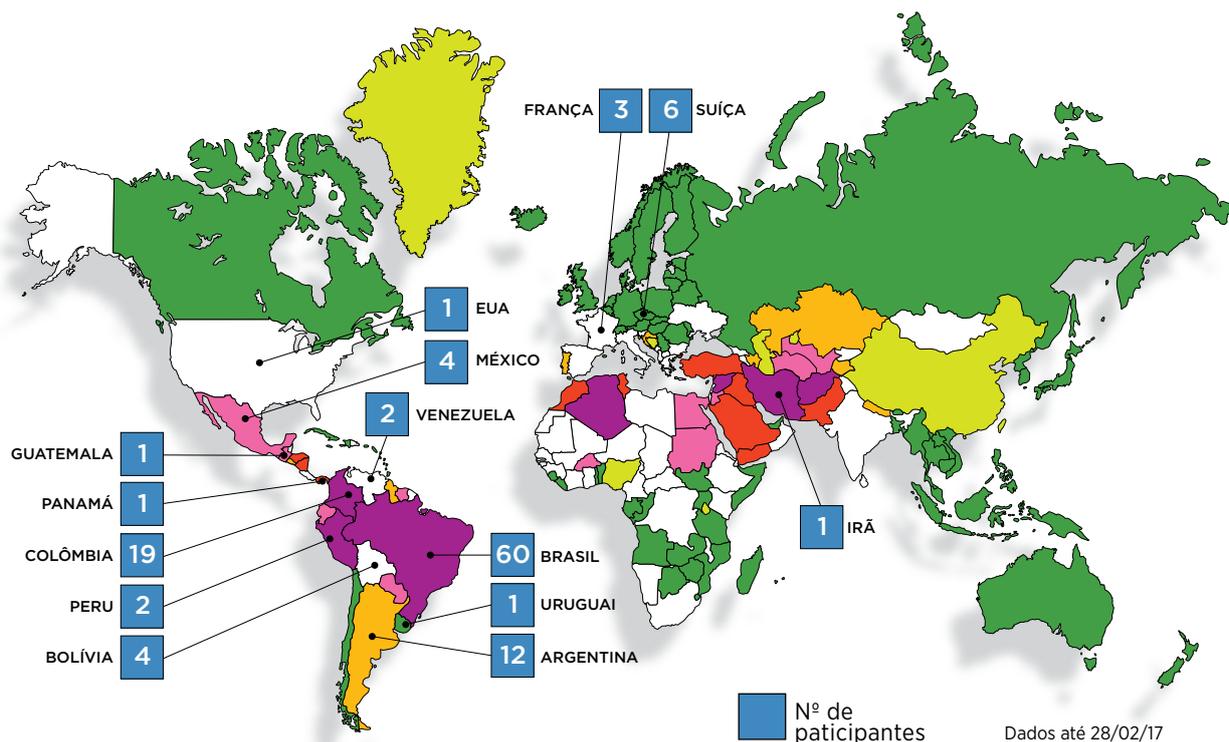


InfoLEISH

Boletim informativo da redeLEISH-2ª edição

Maio de 2017

DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DOS PARTICIPANTES DA REDELEISH E SITUAÇÃO DE ENDEMICIDADE DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA¹



NÚMERO DE NOVOS CASOS DE LC REPORTADOS EM 2013:



¹ Baseado no mapa de situação epidemiológica da OMS, 2013. Disponível em: http://www.who.int/leishmaniasis/burden/Leishmaniasis_Burden_distribution_VL_CL_2013.pdf?ua=1

editorial

A IMPORTÂNCIA DO WORLDLEISH 6

O Centro Colaborador da OMS em Leishmaniose, o Instituto de Saúde Carlos III, Madrid, e a DNDi (Drugs for Neglected Diseases initiative - Genebra) estão organizando o Congresso WorldLeish 6, de 16 a 20 de maio de 2017 em Toledo, Espanha.

O WorldLeish ocorre a cada quatro anos e representa uma oportunidade única de reunir especialistas, profissionais, pesquisadores de diversas áreas e autoridades de saúde para discutir uma série de tópicos relacionados à leishmaniose, desde pesquisa básica até acesso a medicamentos e atividades operacionais para o controle da doença. A riqueza e a singularidade do WorldLeish vêm da diversidade de instituições representadas, incluindo indivíduos de

instituições acadêmicas públicas e privadas, organizações de caridade, grupos de intervenção política, representantes de governos, etc. Por último, mas não menos importante, o WorldLeish 6 representa uma oportunidade emocionante para aumentar a rede de contatos, compartilhar conhecimento e, por que não, fazer algum turismo na cidade-sede, Toledo.

No contexto do WorldLeish 6, temos o grande prazer de convidá-los a participar da 4ª reunião de pesquisadores e colaboradores em leishmaniose cutânea, a redeLEISH.

Como nas reuniões anteriores, os pesquisadores terão a oportunidade de trocar informações sobre diferentes projetos e iniciativas que a redeLEISH vem acompanhando de perto e, esperamos, discutir

novas ideias de pesquisas. Esse encontro também proporcionará uma plataforma para fortalecer e promover parcerias que tratem de questões relegadas, como a leishmaniose mucosa ou muco-cutânea, que afeta milhares de pessoas no Novo Mundo e está crescendo no Velho Mundo. A redeLEISH pretende continuar se expandindo e esperamos incluir mais pesquisadores de outros países além da América Latina, por isso convidamos todos os interessados em leishmaniose cutânea a participar da 4ª reunião.

Sejam bem-vindos a Toledo, e esperamos que tenham uma reunião memorável no WL6 assim como no 4º encontro da redeLEISH.

BYRON ARANA
Diretor de Leishmaniose Cutânea
DNDi - Genebra, Suíça



sumário

Atualização clínica e terapêutica da leishmaniose mucosa	2	parasitária no manejo da leishmaniose cutânea nas Américas	6
A importância de buscar soluções terapêuticas para a leishmaniose mucosa na América Latina	3	Entrevista com Margriet Den Boer: o panorama de acesso a medicamentos em leishmaniose	7
O uso de terapias combinadas para o tratamento da leishmaniose cutânea	4	Modelos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> e os desafios na descoberta de novos fármacos para as leishmanioses na América Latina	8/9
Aspectos regulatórios na condução do ensaio clínico de combinação de tratamentos para a leishmaniose cutânea não complicada no Peru e na Colômbia	5	A associação de pacientes acometidos por doenças negligenciadas: uma oportunidade para as leishmanioses	10/11
Oficina internacional de padronização de ensaio de PCR em tempo real para quantificação da carga		Agradecimentos e créditos	12

ATUALIZAÇÃO CLÍNICA E TERAPÊUTICA DA LEISHMANIOSE MUCOSA

DR. ALEJANDRO LLANOS-CUENTAS
Instituto de Medicina Tropical
Alexander von Humboldt,
Universidade Peruana Cayetano Heredia



A leishmaniose continua sendo um sério problema de saúde pública apesar dos avanços da tecnologia nas últimas décadas. O número de casos não mudou de forma significativa nos últimos 50 anos e seu aumento ou redução depende basicamente de fatores externos aos programas de saúde.

Três formas clínicas de leishmaniose são descritas: cutânea, cutâneo mucosa (ou mucosa) e visceral. A leishmaniose tegumentar, que engloba as formas cutânea e mucosa, apresenta um espectro de manifestações onde a leishmaniose mucosa (LM) seria um extremo. O comprometimento mucoso ocorre geralmente por mecanismo metastático (<2% por contiguidade) e, na maioria dos casos, a doença se inicia no septo nasal e nas conchas nasais. Posteriormente, se estende a rinofaringe, faringe, úvula, palato mole e, em casos severos, a epiglote, cordas vocais, região subglótica, traqueia e ainda aos brônquios. A espécie frequentemente envolvida é a *L. (V.) braziliensis* e em menor proporção *L. (V.) guyanensis*, entretanto, qualquer espécie de *Leishmania* pode levar ao comprometimento mucoso, mesmo que raramente.

O tratamento de primeira linha da LM continua sendo com antimoniais pentavalentes (Sb^{5+}) em doses de 20 mg $Sb^{5+}/kg/dia$ durante 30 dias (segundo recomendação da OMS), contudo, a resposta terapêutica varia dependendo da severidade da doença. Em uma série de 81 pacientes com LM, o grupo com manifestação leve (comprometimento

da cavidade nasal e oral), tratado com uma série de Sb^{5+} (dose da OMS), apresentou uma eficácia de 84,5%. No grupo moderado, no qual a epiglote também era afetada, a taxa de cura diminuiu para 40,9% e, no grupo severo, com comprometimento das cordas vocais, a cura foi de somente 7,1%. Neste grupo, a doença também afetou a região subglótica (70%), a traqueia (30%) e os brônquios (14%). Evidentemente os pacientes com manifestação moderada e severa não deveriam ser tratados com Sb^{5+} . Estudos posteriores confirmam que a LM severa apresenta resposta muito baixa ao Sb^{5+} .

Uma droga alternativa é o desoxicolato de anfotericina B (ANFB, dose de 0,7mg/kg/dia), entretanto sua dose total não está claramente estabelecida. Na nossa experiência, a maioria dos pacientes com LM se cura com uma dose acumulada de 25mg (aprox. 42 doses), contudo, pacientes com comprometimento de traqueia e brônquios requereram doses maiores, o que é determinado por avaliação broncoscópica (estes pacientes devem ser tratados até alcançar os critérios de cura). O uso da ANFB é limitado, principalmente, por sua toxicidade sistêmica, especialmente renal, e pela inexperiência dos clínicos no manejo deste medicamento. Foram desenvolvidas alternativas preventivas para diminuir o dano glomerular (administração de solução salina pré-infusão) e tubular (reposição precoce de Mg e K), mas não existem protocolos detalhados que orientem os clínicos para o melhor uso desta medicação.

Em alguns países se disseminou o uso da anfotericina B lipossomal (AMBS), mas

frequentemente as doses ou duração de uso são inadequadas. Em um estudo realizado por Llanos *et al.* (não publicado) comparando AMBS (3 mg/kg/dia por 21 dias) vs. ANFB (dose total cumulativa de 25mg/kg), a taxa de cura em LM severa com AMBS foi de 90% (9/10) vs. 82,3% (14/17) no grupo ANFB ($p>0.52$). No grupo com LM moderada, a taxa de cura foi similar, de 93,3% para AMBS (14/15) e 93,3% para ANFB (28/30). A diferença foi nos eventos adversos: somente um paciente do grupo AMBS teve uma suspensão temporária no tratamento (2%, 1/50), por 6/26 (23%) no grupo ANFB. Outra alternativa terapêutica é a combinação de Sb^{5+} com pentoxifilina (400 mg tid), que incrementa a taxa de cura. Recentemente uma avaliação da efetividade desta combinação (realizada em Lima, Peru) em 205 pacientes com LM mostrou uma taxa de cura de 61% no grupo de monoterapia com Sb^{5+} versus 79% ($p=0.011$) no grupo de Sb^{5+} mais pentoxifilina. A miltefosina é uma medicação oral (2,5mg/kg/dia por 28 dias) que se mostrou eficaz em pacientes com LM na Bolívia, mas a experiência peruana não foi boa, somente 1/10 pacientes tratados foi curado.

Em resumo, os esquemas terapêuticos para LM continuam sendo prolongados, com eventos adversos frequentes que requerem manejo especializado e custos elevados. O custo-benefício do uso do AmBisome® como alternativa deve ser avaliado em dois cenários diferentes: países endêmicos em desenvolvimento versus países desenvolvidos.

A IMPORTÂNCIA DE BUSCAR SOLUÇÕES TERAPÊUTICAS PARA A LEISHMANIOSE MUCOSA NA AMÉRICA LATINA

EDGAR CARVALHO^{1,2} e PAULO MACHADO¹
¹Serviço de Imunologia do Hospital
Universitário Professor Edgar Santos
- Universidade Federal da Bahia
²Instituto de Pesquisa Gonçalo Moniz
- Fundação Oswaldo Cruz



Emboira mais conhecida como leishmaniose cutânea mucosa (LCM), o termo leishmaniose mucosa (LM) é o mais correto para definir a doença, pois raramente a lesão cutânea e a lesão da mucosa ocorrem concomitantemente e mais de 10% das pessoas com LM não têm história pregressa de leishmaniose cutânea (LC). A LM é causada predominantemente pela *Leishmania Viannia braziliensis*, mas também pode ser causada por outras espécies, como *L. amazonensis* e *L. guyanensis*. A doença compromete predominantemente a mucosa nasal, mas o palato, a faringe e a laringe também podem ser afetados. O comprometimento da mucosa pode levar, em alguns casos, à destruição da estrutura da face, insuficiência respiratória associada a óbito e à maior dificuldade na resposta ao tratamento, o que resulta em maior morbidade e mortalidade, daí a importância da LM.

A patogênese da LM e a falha no tratamento observadas em alguns casos se relacionam com fatores do parasita e do hospedeiro. Isolados de *L. braziliensis* associados com a doença mucosa diferem geneticamente dos isolados de LC, e antígenos de isolados de LM induzem uma maior resposta inflamatória do que os preparados com isolados de LC. A resposta inflamatória exagerada se caracteriza por uma produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias como CXCL-9, CXCL-10, TNF e IFN- γ . Como essa resposta não é apropriadamente modulada com citocinas regulatórias, o processo inflamatório persiste e leva a dano tecidual. É também conhecido que a presença de RNA vírus (LRV1) em isolados de *Leishmanias* contribui para a gravidade da leishmaniose tegumentar e compromete a resposta terapêutica.

Como a LM ocorre predominantemente na América Latina, o antimonial pentavalente é a droga mais utilizada para tratamento. No entanto, a falha terapêutica com a dose de 20 mg/kg/peso por 30 dias varia de 40 a 50%. Com base na documentação de que a resposta inflamatória participa da patogênese da leishmaniose tegumentar, a associação de drogas leishmanicidas com agentes imunomoduladores tem sido utilizada no tratamento dessa doença. No caso da LM, a associação do antimonial com a pentoxifilina, droga com a capacidade

de diminuir a produção de TNF, foi mais eficaz do que o antimonial isolado, pois reduziu significativamente o tempo de cura e curou pacientes refratários ao tratamento com antimonial. Além da elevada falha terapêutica, a necessidade de aplicação da droga por via parenteral e as reações adversas ao antimônio são fatores limitantes para sua utilização. Adicionalmente, embora o tratamento seja realizado por 30 dias, a definição de cura ou falha terapêutica só é comprovada após 60 dias do término do tratamento.

A miltefosina é a única droga oral comprovadamente eficaz contra a LM e tem sido utilizada com sucesso no tratamento da doença, mas também tem sido documentada falha terapêutica. Em um estudo observou-se falha terapêutica em 17% dos pacientes com doença leve, caracterizada por envolvimento somente da mucosa nasal, mas naqueles com doença grave, com comprometimento de faringe e laringe, a falha foi de 42%. A anfotericina B com dose total variando de 1,5 a 2,5g é eficaz em mais de 90% dos pacientes e também cura casos refratários ao antimonial. Todavia, a toxicidade, principalmente relacionada à insuficiência renal, é um fator limitante para seu uso. Adicionalmente, sua aplicação é difícil em áreas rurais e, na Bolívia, foi observada falha terapêutica em cerca de 50% dos pacientes, mesmo usando uma dose média de 45 mg/kg de peso.

Encontrar uma droga para o tratamento da LM com alta efetividade e baixa toxicidade ainda depende de se superar uma série de barreiras. Além da

baixa prioridade de investimento para a realização de ensaios clínicos robustos, diversos fatores podem influenciar esses resultados nas leishmanioses em geral e na LM em particular. A maioria dos estudos publicados não são controlados ou randomizados, é difícil estabelecer a duração da doença mucosa, e a história pregressa de tratamento da LC pode influenciar na resposta terapêutica e na gravidade da doença mucosa. Finalmente, a LM pode se apresentar de forma ampla e heterogênea, evoluindo de pequenas e finas granulações no septo nasal até o comprometimento das funções da faringe e laringe, passando por úlceras superficiais, úlceras profundas e perfuração do septo nasal. Esta variabilidade da doença precisa ser considerada na determinação da escolha terapêutica.

É sabido que, das drogas habitualmente disponíveis para o tratamento das leishmanioses, a melhor opção terapêutica é a anfotericina B lipossomal. Existem várias evidências de sucesso da anfotericina B lipossomal no tratamento da LM, mas como os estudos não são controlados e possuem casuística limitada, até o momento não existe uma definição sobre a dose total que deve ser utilizada. Portanto, é necessário maior estímulo e financiamento para a realização de ensaios clínicos bem estruturados com anfotericina B lipossomal e outras drogas, a fim de desenvolvermos tratamentos mais eficazes e seguros para a LM.

*Jorge Ferreira
foi paciente
de leishmaniose
mucosa no Centro
Dr. Jackson Lopes
da Costa,
na Bahia, Brasil*





Máquina de termoterapia

O USO DE TERAPIAS COMBINADAS PARA O TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA

BYRON ARANA
Diretor de leishmaniose cutânea
- DNDi/ Genebra



Diante da variabilidade clínica da leishmaniose cutânea (LC), é geralmente aceito que o tratamento seja baseado na manifestação clínica da doença: tratamentos locais para pacientes com pequenas ou poucas lesões; tratamentos sistêmicos, de preferência medicamentos orais, para pacientes que apresentam grandes ou numerosas lesões, ou também, àqueles que apresentam lesões potencialmente desfigurantes ou incapacitantes, ou localizadas em áreas onde o tratamento local é impraticável (como na face, articulações, dedos dos pés e das mãos, pálpebras, lábios e orelhas). Já os pacientes com leishmaniose do tipo recidiva cútis, difusa ou dérmica pós-calazar se beneficiariam de um tratamento combinado de medicamentos antileishmania com um imunomodulador ou modificador da resposta imune com o objetivo de acelerar e aumentar a resposta imune do tipo Th-1.

As recomendações da OMS são baseadas nas espécies causadoras da doença, na área geográfica, e nas características clínicas da infecção, variando desde nenhum tratamento a abordagens terapêuticas tópicas ou sistêmicas.

Embora a identificação e o desenvolvimento pré-clínico de compostos para as espécies de *Leishmania* que causam a forma cutânea da doença tenham progredido, no curto prazo (de 5 a 7 anos), as opções terapêuticas atualmente disponíveis provavelmente irão representar quase todo o arsenal terapêutico para os próximos anos. Por isso há necessidade

de explorar formas para melhorar o uso das ferramentas terapêuticas existentes.

As terapias combinadas têm sido amplamente utilizadas para o tratamento de diferentes doenças infecciosas, tais como malária, tuberculose, hanseníase e leishmaniose visceral. Vários estudos clínicos também têm sido realizados para testar diferentes combinações de tratamento para a leishmaniose cutânea. Entretanto, um problema comum em muitos destes ensaios é que as combinações terapêuticas incluíram compostos ou abordagens para os quais não existia evidência robusta de eficácia quando administrados em monoterapia.

Tanto a miltefosina em doses de 2mg/kg/por dia durante 28 dias quanto uma sessão única de termoterapia a 50° C por 30 segundos demonstraram ser eficazes para o tratamento da LC (taxa de cura de ~70% tanto no Velho como no Novo Mundo), quando usadas em monoterapia. Num esforço para melhorar a eficácia dessas duas abordagens terapêuticas quando administradas em combinação, a DNDi está conduzindo um estudo de fase II com o objetivo de determinar a eficácia e segurança de um tratamento combinado usando a termoterapia (TT) (uma sessão única a 50° C por 30 segundos) + miltefosina, 2,5 mg/Kg/ por dia durante 21 dias para o tratamento da leishmaniose cutânea não complicada no Peru e na Colômbia.

As vantagens oferecidas pela combinação de tratamento de termoterapia com miltefosina são as seguintes:

a) a utilização de duas abordagens terapêuticas atualmente recomendadas e para as quais existem boas evidências de eficácia e segurança quando administradas em monoterapia; b) o uso de um tratamento tópico associado à um tratamento sistêmico deveria hipoteticamente apresentar um efeito aditivo, já que o tratamento sistêmico eliminaria os parasitas circulantes ou remanescentes na periferia da lesão, que o tratamento tópico não é capaz de eliminar, e que poderiam ser a causa das recidivas; c) oferece a oportunidade de aumentar a taxa de cura atual relatada para qualquer outra opção de tratamento disponível, quando usada de forma isolada; d) a redução na duração e no custo do tratamento com a miltefosina, bem como na ocorrência de eventos adversos associados ao seu uso durante os 28 dias. A escolha da TT se deve às seguintes vantagens: 1) alto perfil de segurança; 2) requer apenas uma aplicação, o que garante boa aderência ao tratamento; 3) facilidade de uso no terreno, pois o aparelho funciona com baterias; 4) sua eficácia não depende das espécies de *Leishmania* causadoras da doença, por ser uma medida física.

O uso desta combinação poderá trazer em um curto espaço de tempo uma melhor alternativa de tratamento para um grande número de pessoas afetadas pela leishmaniose cutânea, e com um melhor perfil de eficácia e segurança em comparação com o uso dos antimoniais.

ASPECTOS REGULATÓRIOS NA CONDUÇÃO DO ENSAIO CLÍNICO DE COMBINAÇÃO DE TRATAMENTOS PARA A LEISHMANIOSE CUTÂNEA NÃO COMPLICADA NO PERU E NA COLÔMBIA

MARINA BONI
Gerente de Ensaios Clínicos
- leishmanioses
DND/ América Latina



QUAL É O CONTEXTO?

Como outros países no mundo, o Peru e a Colômbia possuem duas instâncias para aprovação de pesquisas clínicas: os Comitês de Ética (CE) e as Autoridades Regulatórias (AR).

No Peru a AR possui duas instâncias: uma, o Instituto Nacional de Salud (INS) para a aprovação ética e científica do estudo e outra, a Dirección General de medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para a liberação da licença de importação, que autoriza a entrada da medicação no país; enquanto que na Colômbia, a INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos) fornece não somente a aprovação ética e científica, como a autorização para importar a medicação do estudo.

QUAL É O PROBLEMA?

Os países latino-americanos são conhecidos por possuírem um longo processo burocrático de revisão e aprovação de documentos em pesquisa clínica. Dois obstáculos surgiram para o estudo de combinação para LC antes do recrutamento do primeiro paciente.

O estudo começou com a previsão de ter o primeiro paciente randomizado até maio de 2016, mas devido à: 1) impossibilidade de encontrar os recursos apropriados para a produção do placebo como Produto investigacional e 2) atrasos regulatórios, o primeiro paciente no Peru foi de fato randomizado em dezembro de 2016.

POR QUE OS ATRASOS?

O plano inicial era realizar um estudo controlado com placebo, ou seja, com os seguintes braços de tratamento: termoterapia (TT) + miltefosina em comparação com TT + placebo, igual às capsulas de miltefosina. Após várias tentativas de encontrar uma empresa / parceiro especializado em insumos farmacêuticos na América Latina que pudesse produzir o placebo (procuramos principalmente no Brasil, na Colômbia e no Peru), identificamos que esses países não possuem laboratórios com experiência e / ou interesse suficiente para realizar tais tarefas.

Além da fabricação do placebo, vários testes teriam que ser realizados com a miltefosina para validar uma metodologia adequada, a fim de garantir que o placebo correspondente não tivesse vestígios de miltefosina. Além disso, as próprias capsulas de miltefo-

sina deveriam ser desempacotadas da embalagem original em *blister*, a marca d'água nas cápsulas deveria ser apagada para, em seguida, as mesmas serem reembaladas, de maneira que a mesma embalagem fosse utilizada para a miltefosina e para o placebo. Isso não foi possível, e se tivesse acontecido atrasaria ainda mais o estudo.

Neste caso, realizar uma pré-avaliação em cada país durante a fase de elaboração do protocolo de estudo teria sido extremamente útil, a fim de identificar se havia expertise local para auxiliar na fabricação de placebo, na reembalagem de miltefosina e na realização de todos os testes de controle de qualidade exigidos pelas normas locais e internacionais.

A outra opção teria sido contratar uma empresa de insumos farmacêuticos fora da América Latina, entretanto, experiências anteriores com outros estudos clínicos realizados pela DNDi provaram que esta opção é cara e demorada.

Na maior parte, concordamos que um ensaio clínico randomizado e controlado com placebo é uma empreitada robusta e estatisticamente sólida. No entanto, em alguns casos, inclusive neste estudo, significaria um aumento considerável dos custos globais e dos prazos até o início do recrutamento. Portanto, para prosseguir com o estudo, decidiu-se excluir o placebo do desenho original, considerando inclusive que os eventos adversos relacionados à miltefosina são tão evidentes e bem conhecidos que os pesquisadores acabariam identificando os pacientes incluídos no braço da miltefosina.

Considerando que o protocolo e os formulários de consentimento informado foram inteiramente revisados, foi necessário obter novas aprovações dos CEs e ARs, o que levou alguns meses. De forma geral, nossa experiência com os comitês de ética tanto no Peru como na Colômbia foi satisfatória: eles cumpriram com as datas programadas para as reuniões (embora no Peru houve certa dificuldade para obter as cartas de aprovação do estudo com as datas corretas das versões dos documentos que já haviam sido aprovados). Entretanto, na Colômbia tivemos alguns "contratempos": os novos membros do comitê de ética foram diligentes na primeira revisão do protocolo, porém mal-entendidos resultaram em um atraso de mais um mês.

No geral, as autoridades regulatórias de ambos os países fizeram perguntas pertinentes, e completamente diferentes umas das outras. Em resumo:

A aprovação regulatória do Peru pelo INS ocorreu logo após o envio das respostas aos questionamentos, entretanto, a entrega da licença de importação levou muito mais tempo do que o esperado. A resposta do DIGEMIG foi recebida muito tempo depois dos prazos informados. Outra questão foi que o DIGEMID insistiu em obter documentos específicos de controle de qualidade (CQ) da miltefosina que não eram do conhecimento nem do próprio laboratório produtor, Knight Therapeutics Inc., que doou a medicação para o estudo. Depois de muita busca, foi possível reunir os documentos de CQ necessários e a aprovação para importar a miltefosina para o Peru foi concedida. A inclusão do primeiro paciente no estudo ocorreu em 10 de dezembro de 2016.

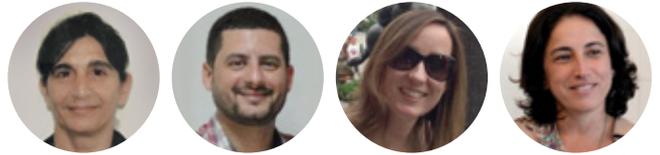
Na Colômbia, a aprovação de um estudo clínico pela AR leva geralmente entre 2-3 meses e mais 5 semanas para revisão das respostas a eventuais questionamentos. No nosso caso, depois que todas as perguntas foram respondidas, houve um problema com o sistema de Tecnologia da Informação da INVIMA, o que impediu que os funcionários da INVIMA recebessem e inserissem estas respostas no sistema. Assim, para nossa frustração, o período de 5 semanas começou a contar somente quando todas as respostas foram ingressadas no sistema. Com isso, passou-se mais um mês. Até o momento (meados de fevereiro de 2017), ainda não recebemos a aprovação da INVIMA.

Se compararmos os processos para iniciar uma pesquisa clínica entre os países "desenvolvidos" e os países "emergentes", parece haver uma enorme lacuna em termos de eficiência. A América Latina ainda está longe de ter processos eficientes nos quais se possa confiar para obter as aprovações necessárias nos prazos esperados. Há várias pessoas envolvidas nos processos para a aprovação, e se uma pessoa não está disposta ou se o sistema não está funcionando, é onde nos deparamos com um potencial gargalo. A habilidade para a resolução de problemas e a busca/avaliação de soluções ou alternativas inovadoras para estes problemas pode ser um ponto de partida!



ZAIDA E. YADON¹, OTACILIO C. MOREIRA²,
LUIZA DE O. R. PEREIRA³ e ELISA CUPOLILLO³

¹Pesquisa em Doenças Transmissíveis, Departamento de Doenças Transmissíveis e Análise de Saúde - Organização Pan-Americana da Saúde
²Laboratório de Biologia Molecular e Doenças Endêmicas, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.
³Laboratório de Pesquisas em Leishmanioses, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil



OFICINA INTERNACIONAL DE PADRONIZAÇÃO DE ENSAIO DE PCR EM TEMPO REAL PARA QUANTIFICAÇÃO DA CARGA PARASITÁRIA NO MANEJO DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA NAS AMÉRICAS

A leishmaniose é considerada a doença tropical mais negligenciada pelo critério de Anos de Vida Perdidos Ajustados por Incapacidade (DALYs, do inglês *disability-adjusted life years*). Globalmente cerca de 12 milhões de pessoas estão infectadas e 350 milhões vivem em áreas de risco. A doença apresenta diferentes manifestações clínicas, como infecções assintomáticas ou suas duas formas mais comuns: a leishmaniose visceral (LV) e a leishmaniose cutânea (LC).¹ A manifestação clínica da LC varia de pequenas lesões localizadas a grandes úlceras disseminadas por todo o corpo. Esta manifestação clínica está associada a várias espécies de *Leishmania* no Novo Mundo (Hemisfério Ocidental), principalmente *L. mexicana*, *L. amazonensis*, *L. braziliensis*, *L. guyanensis*, *L. panamensis* e *L. peruviana*, dependendo da região geográfica.

O diagnóstico da LC é realizado por meio da combinação de critérios clínicos, epidemiológicos e de testes parasitológicos. O diagnóstico parasitológico permanece o padrão-ouro e inclui o exame microscópico de escovados ou aspirados, o exame histopatológico de biópsias das lesões e a cultura de aspirados ou material obtidos das lesões.²

A abordagem molecular para o diagnóstico da LC e para a identificação do parasita tem sido usada há décadas pois apresenta um grande potencial para ser aplicada diretamente na amostra clínica, evitando o processo demorado de isolamento e cultivo do parasita.

Desde o início do uso da PCR (reação em cadeia da polimerase) para o diagnóstico da leishmaniose, várias metodologias

vêm sendo testadas sem um consenso quanto aos protocolos e alvos moleculares. Isso dificulta a comparação de dados, uma vez que cada grupo de pesquisa utiliza o seu próprio protocolo interno, até mesmo para a preparação de amostra. Assim, a padronização e validação de um protocolo único no diagnóstico molecular e na estimativa da carga parasitária representam uma necessidade para a condução de estudos relacionados ao desenvolvimento de novos medicamentos, à vigilância epidemiológica e ao diagnóstico clínico de rotina.

Nesse contexto, o Programa de Pesquisas em Doenças Transmissíveis da Organização Pan-Americana da Saúde vem desenvolvendo um projeto que visa a padronização e validação da PCR para o diagnóstico e manejo da LC, aplicável em diferentes laboratórios e vários países. Desta forma, foi realizada uma oficina de validação e harmonização de métodos de PCR, que reuniu especialistas trabalhando com PCR para LC em laboratórios de áreas endêmicas. Esta oficina internacional foi financiada pela Ruta N, OPAS e DNDi e realizada em dezembro de 2016 com a participação de 10 laboratórios especializados em PCR para LC, de 7 países da América Latina [Argentina, Brasil (2), Colômbia (3), Costa Rica, México, Panamá e Peru]. O objetivo principal desse encontro foi comparar o desempenho de ensaios moleculares na identificação e quantificação de diferentes espécies de *Leishmania*, a fim de estabelecer um protocolo padronizado de PCR em tempo real multiplex mediante a quantificação absoluta da carga parasitária e normalização pela quantidade de DNA humano, a partir de amostras obtidas de lesões cutâneas.

Durante a oficina foi padronizado um protocolo baseado em coluna de sílica para extração de DNA a partir de amostras de lesões cutâneas, contendo um controle de qualidade externo. Além disso, comparou-se o desempenho de três alvos moleculares para *Leishmania*: SSUrDNA, kDNA e HSP70.

Os resultados preliminares com cepas das espécies mais prevalentes de *Leishmania* indicaram uma extensão dinâmica de 10⁶ a 5 Par. Eq./mL para os alvos SSUrDNA e kDNA, e de 10⁶ a 50 Par. Eq./mL para HSP70. Para o alvo humano RNase P, foi obtida uma linearidade de 10 a 10⁻³ng/mL de DNA humano, na PCR multiplex com alvos de *Leishmania*, indicando a viabilidade de quantificar o parasita e normalizar os dados pela quantidade de DNA humano, a partir de amostras clínicas. Nas amostras de pacientes que apresentaram parasitismo alto, moderado e baixo, todos os alvos puderam ser amplificados e a carga parasitária pode ser estimada seguindo esta metodologia. Por outro lado, durante a avaliação da especificidade analítica com amostras de referência de outros tripanosomatídeos, como *Trypanosoma cruzi*, *T. rangeli*, *Chitridia fasciculata* e *Herpetomonas muscarum*, o alvo HSP70 apresentou maior especificidade para a identificação de espécies de *Leishmania*.

O próximo passo será a padronização e validação clínica da metodologia definida consensualmente durante esta oficina. Para isso, será utilizado o DNA extraído de amostras de úlceras obtidas de pacientes com LC atendidos em unidades de saúde dos países participantes desta iniciativa.

A oficina de trabalho foi sediada na Unidade de Biologia Molecular e Computacional - Programa de Estudo e Controle de Enfermidades Tropicais - PECET, Sede de Investigação Universitária - SIU - Universidade de Antioquia, Medellín, Colômbia.

Todas as atividades científicas e técnicas foram coordenadas pelo Laboratório de Pesquisas em Leishmanioses e pelo Laboratório de Biologia Molecular e Doenças Endêmicas da Fundação Oswaldo Cruz, Brasil.

Referências

- ¹ World Health Organization. Control of the leishmaniasis. World Health Organ Tech Rep Ser. 2010; (949):xii-xiii, 1-186, back cover.
- ² Reithinger R, Dujardin JC, Louzir H, Pirmez C, Alexander B, Brooker S. Cutaneous leishmaniasis. Lancet Infect Dis. 2007 Sep;7(9):581-96.



Oficina de PCR na Universidade de Antioquia, na Colômbia, contou com participação de 10 laboratórios internacionais

MARGRIET DEN BOER
Doutora em farmácia e obteve seu mestrado em Saúde Pública para Países em Desenvolvimento na *London School of Tropical Medicine*. Nos últimos 15 anos trabalhou com Médicos sem Fronteiras (MSF) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) em diversas atividades relacionadas às leishmanioses e a questões farmacêuticas, incluindo acesso a medicamentos



Qual é o panorama atual de acesso a medicamentos para as leishmanioses?

M.B. Em primeiro lugar, atualmente existe um programa de doação do AmBisome®, produzido pelo laboratório Gilead. Isso já é uma boa solução por si só. Entretanto, nossa única preocupação é que seja uma solução temporária, pois ainda não temos um acordo definitivo com a Gilead para que essa iniciativa se torne permanente. Será que irão ou não estender este acordo? Até o momento, parece que sim.

O discurso de MSF sempre foi no sentido de reforçar a produção mantendo um preço baixo. Contudo, ainda não chegamos a esse ponto com o AmBisome® nem com a Anfotericina B. Estamos buscando outros laboratórios que possam produzir um medicamento genérico, porém esta tem sido uma tarefa muito difícil. Já há algum tempo temos trabalhado com o laboratório Cipla, eles desenvolveram um medicamento genérico, mas ainda é caro, e eles não conseguem baratear mais devido ao alto custo das matérias-primas e do processo de fabricação. Na verdade, todos os laboratórios que fabricaram genéricos do AmBisome® não produziram verdadeiramente genéricos: são, de fato, mais baratos, mas o perfil de segurança parece não ser tão bom, o que significa que é uma formulação completamente diferente, e nos deixa em dúvida sobre a sua eficácia para o tratamento da leishmaniose visceral. Isso é preocupante porque os governos de vários países endêmicos não têm a capacidade de avaliar as similaridades entre o AmBisome® e as formulações genéricas; e isso já ocasionou alguns problemas.

Em segundo lugar temos a miltefosina, cuja patente já expirou e poderia ser fabricada por outro laboratório. No início este fármaco parecia muito promissor pois era tido como um novo medicamento de primeira linha na Ásia, mas foi marginalizado e atualmente só vem sendo utilizado em alguns casos como tratamento de segunda linha. Na África o mercado também é bem pequeno até agora, e na América do Sul até existe um mercado, mas não é o que imaginávamos que seria.

Temos também os antimoniais. O antimoniato de meglumina é produzido pela Sanofi Aventis, um laboratório enorme e que possui um acordo com a OMS. Esse medicamento vem sendo produzido de modo sustentável a baixo custo. Na maioria dos países onde o estibogluconato de sódio é usado, utilizamos um produto diferente proveniente de um pequeno laboratório indiano comprometido com a fabricação. Eles o comercializam por um preço justo tanto para eles como para nós, entretanto não temos uma garantia real de sustentabilidade.

Na verdade, para a leishmaniose, a propriedade intelectual não é um problema. Como você disse, mesmo com a patente do AmBisome® expirada não conseguimos produzir um medicamento genérico a baixo custo.

M.B. Exatamente, isso se deve à complexidade de produzir o AmBisome®. Acho que a Gilead se sente segura, mesmo que a patente tenha expirado. Conheço

alguns laboratórios indianos que tentaram registrar os seus produtos no mercado da União Europeia e tiveram algumas exigências, por exemplo, padrões de biodisponibilidade. Isso é muito caro, assim eles decidiram que não valia a pena investir. Tem também a questão do preço. Os fabricantes de genéricos devem seguir a mesma linha de produção da Gilead. Somente grandes farmacêuticas conseguem manter o preço baixo por um longo período. Isso sairia muito caro para os fabricantes de genéricos. Então é verdade que a patente não é de fato um problema.

Temos muitos desafios a enfrentar, como podemos melhorar esta situação para o futuro?

M.B. Acho que devemos buscar uma solução específica para cada fabricante com base na negociação, e tentar explorar os interesses e desejos do produtor para então tentar firmar algum acordo legal, se o fabricante aceitar. Naturalmente, esse acordo deve apresentar alguma coisa de interesse para eles, e isso é uma dificuldade. Primeiramente, para o mercado mundial, o medicamento tem que ser barato, depois os fabricantes têm que manter a produção de acordo com os altos padrões internacionais de qualidade. Então, o que tem de interessante nisso tudo para o fabricante? Não muito. A única coisa que poderia interessá-los é a imagem pública. Mas por que um pequeno fabricante na Índia iria se importar com sua imagem pública no mundo?

Talvez tentar capacitar países endêmicos para resolver seus problemas? Tentar engajar os governos também?

M.B. Claro que seria o ideal se esses países pudessem produzir seus próprios medicamentos, mas isso é difícil porque o mercado interno é menor ainda, o mercado só se torna significativo numa escala global. Além disso, transferência de produção é um processo caro. Seria necessário um investimento muito grande para que esses medicamentos fossem produzidos por outros fabricantes, e também levaria muito tempo. Todos esses medicamentos talvez deveriam ser adotados pelas grandes indústrias farmacêuticas, numa espécie de departamento social, que todas elas já possuem para exercer sua responsabilidade social. E o poder público internacional poderia obrigá-los a fazer isso. Esta é uma solução que poderia funcionar muito bem. A Sanofi, por exemplo, está fabricando os antimoniais e também está doando os medicamentos para a doença do sono. A Merck tem um programa de doação de ivermectina, e temos outros medicamentos para helmintos que estão sendo doados pelas grandes farmacêuticas, além do AmBisome® da Gilead. Por outro lado, acho que qualquer acordo deveria, ao menos, tornar a vida dos fabricantes mais fácil. Por exemplo, saber de antemão a quantidade exata de medicamentos que deverão ser produzidos por ano, a certeza de uma garantia de compra, pelo menos por alguns anos. Isso realmente iria ajudá-los a nos ajudar.

Baseado em uma entrevista realizada por Skype em julho de 2015 e revisitada em março de 2017



Equipe do Laboratório de Química Orgânica Sintética da Unicamp, Brasil, trabalha com otimização de líderes para o projeto LOLA

MODELOS *IN VITRO* E *IN VIVO* E OS DESAFIOS NA DESCOBERTA DE NOVOS FÁRMACOS PARA AS LEISHMANIOSES NA AMÉRICA LATINA

JADEL MÜLLER KRATZ
Coordenador de Otimização
de Compostos
- DND/ América Latina



A pesar dos esforços e investimentos aplicados na pesquisa e desenvolvimento de fármacos para as leishmanioses nos últimos anos, o tratamento farmacológico ainda está restrito a poucas opções. Os medicamentos disponíveis apresentam severas limitações (intimamente ligadas à natureza de suas moléculas ativas), como toxicidade, baixa tolerabilidade, administração parenteral, longa duração do tratamento e alto custo. Assim, a busca por novos tratamentos eficazes, seguros e facilmente implementáveis continua amplamente necessária.

Para que sejam dados o suporte e as ferramentas necessárias aos pesquisadores, é essencial que o entendimento sobre os parasitas e sobre a patologia das doenças seja o maior possível. Esse conhecimento possibilita a construção e contínua atualização de modelos *in vitro* e *in vivo* que mimetizam as condições da infecção em ambiente relativamente controlado. Estes modelos permitem o desenho, avaliação e otimização de moléculas que sejam seletivas o suficiente frente aos parasitas, e que apresentem propriedades *drug-like*, ou seja, que alcancem os reservatórios dos parasitas no corpo (por exemplo, os fagolisossomos dos macrófagos no caso das formas amastigotas de *Leishmania*).

A estratégia mais empregada para triagem de moléculas *in vitro* baseia-se na identificação de compostos leishmanici-

das. Para tal, são usados modelos que podem ser categorizados de acordo com o estágio do parasita – promastigotas, amastigotas axênicos ou amastigotas intracelulares. Atualmente há uma série de protocolos descritos na literatura, desde modelos clássicos baseados na contagem dos parasitas via microscopia a versões adaptadas para triagem de alto conteúdo (HCS – *high content screening*, do inglês). Modelos baseados em formas intracelulares têm sido o padrão desejado, uma vez que a forma amastigota presente dentro de vacúolos nos macrófagos é a forma clinicamente relevante do parasita. E, embora seja importante a avaliação de compostos nas diferentes formas do parasita, triagens baseadas exclusivamente em ensaios com promastigotas ou amastigotas axênicos tendem a gerar um número superior de resultados falso-positivos. Por outro lado, recentemente foi desenvolvido um novo ensaio em amastigotas axênicas, detectando exclusivamente compostos leishmanicidas, o qual mostrou uma melhor correlação com os ensaios intracelulares.¹

Os modelos animais representam um estágio fundamental no desenvolvimento de novas moléculas. Modelos experimentais usando ratos e hamsters são os mais comuns, sendo que este último continua relevante, uma vez que o curso da infecção nesta espécie se assemelha ao dos humanos e a

avaliação da redução da parasitemia em diversos órgãos (fígado, baço e medula óssea) é provavelmente benéfica do ponto de vista da translação de dados clínicos. É importante ressaltar que, embora essenciais no processo de desenvolvimento de fármacos antileishmania, os modelos *in vitro* e *in vivo* apresentam sérias limitações. O uso de cepas adaptadas ao cultivo em laboratório reduz a variabilidade do parasita, em comparação àquela encontrada na população humana, e os modelos animais não conseguem reproduzir a gama de variações de expressão de parasitas, resposta imune e manifestações clínicas. Além disso, a própria variabilidade de condições usadas em diferentes laboratórios também impede a comparação direta de resultados.

Apesar de suas limitações, grupos de todo o mundo têm empregado com sucesso os modelos *in vitro* e *in vivo* de leishmaniose visceral e cutânea em diversas aplicações, desde estudos de interação parasita-hospedeiro, investigação de mecanismos de ação e alvos moleculares até a ‘retrotranslação’ de dados clínicos.² Em projetos de química medicinal, que buscam a identificação e otimização de novas moléculas, esses modelos usualmente compõem cascatas de triagem de diversos níveis. De forma resumida, estes projetos contemplam, além dos

modelos parasitológicos, a avaliação de seletividade, toxicidade e de propriedades farmacocinéticas (ADME/DMPK), visando a identificação de candidatos mais promissores. Primeiro as moléculas são triadas *in vitro* para atividade leishmanicida e ADME, e os compostos promissores são então otimizados através de ciclos de síntese de análogos e triagem multiparamétrica. Compostos-líderes com propriedades superiores (*leads*) seguem para um segundo estágio de otimização, incorporando às cascatas a avaliação *in vivo* de farmacocinética e eficácia, até a identificação de um candidato pré-clínico promissor. Para chegar a condução de estudos clínicos, este candidato deve ainda ser submetido a estudos de formulação e toxicologia regulatória sob boas práticas de laboratório.

Além das dificuldades relacionadas à doença e seus modelos, há obstáculos específicos da América Latina que dificultam a busca por novos medicamentos para as leishmanioses. Primeiramente, o investimento em pesquisa é pequeno se comparado com outras áreas, como o campo das doenças crônicas. Ademais, a dificuldade na obtenção de consumíveis, a carência de esforços multicêntricos e estruturados e a falta de harmonização dos ensaios realizados por diferentes grupos de pesquisa geram uma lacuna

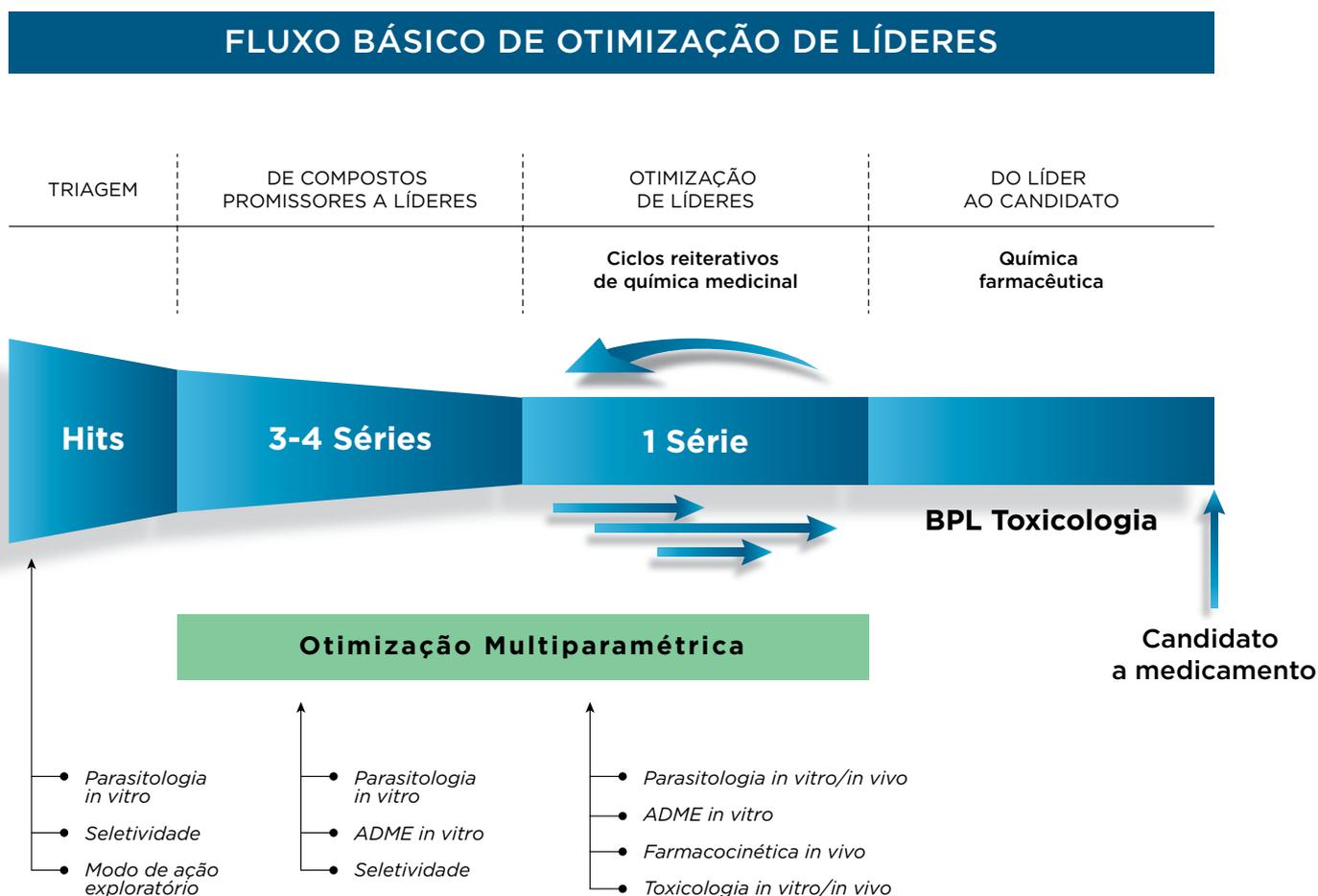
na cadeia de desenvolvimento. Muitos resultados promissores são gerados em triagem de diversas fontes, mas os compostos promissores identificados normalmente não progredem a candidatos com perfis otimizados. No Brasil, apenas 4% dos estudos clínicos realizados até hoje focaram em doenças negligenciadas, um provável reflexo da falta de investimentos a longo prazo e de capacidades para pesquisa e desenvolvimento de fármacos.

Uma melhora neste quadro envolve necessariamente a formação de competências locais e o trabalho conjunto dos pesquisadores por meio de estratégias integradas de pesquisa. Além disso, o estabelecimento de uma política industrial para o setor farmacêutico regional, envolvendo a criação de parcerias público-privadas e a garantia contínua de recursos devem prover suporte aos avanços obtidos frente às doenças tropicais negligenciadas. Neste sentido, a DNDi tem proposto e divulgado perfis de candidatos-alvo (TCP, por sua sigla em inglês) para ajudar na seleção de novos compostos com maior probabilidade de sucesso e estruturou núcleos colaborativos de descoberta e otimização de compostos em áreas endêmicas (*Lead Optimization Latin America Consortium*) para fomentar as capacidades regionais.

Em suma, houve avanços importantes na área e grande engajamento de grupos de pesquisa, possibilitando o surgimento de novos compostos ativos, seletivos e biodisponíveis, que agora avançam no *pipeline* de desenvolvimento. Contudo, o caminho a ser percorrido por uma nova entidade química desde a descoberta até o registro é longo e custoso e as taxas de atrito são implacáveis. Para maximizar as chances de acesso a novos medicamentos pelos pacientes negligenciados é crucial que todos os agentes envolvidos na pesquisa voltada para as leishmanioses mantenham o foco de seus esforços no entendimento da doença e na melhoria dos modelos pré-clínicos e das estratégias de investigação, sem esquecer a importância da valorização da ciência e da promoção de um ambiente favorável para a pesquisa na América Latina.

Referências

¹Nühs, A., et al. Development and validation of a novel *Leishmania donovani* screening cascade for high-throughput screening using a novel axenic assay with high predictivity of leishmanicidal intracellular activity. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 9, e0004094, 2015.
²Khare, S., et al. Proteasome inhibition for treatment of leishmaniasis, Chagas disease and sleeping sickness. *Nature*, 537, 229-233, 2016.





Moacir Zini em sua oficina mecânica,
em Ipiranga do Norte, Mato Grosso, Brasil



A ASSOCIAÇÃO DE PACIENTES ACOMETIDOS POR DOENÇAS NEGLIGENCIADAS: UMA OPORTUNIDADE PARA AS LEISHMANIOSES

MADY BARBEITAS
Coordenadora da redeLEISH
DNDi/ América Latina



O CONTEXTO

No dia 6 de junho de 2016, na cidade do Rio de Janeiro, foi realizada a oficina “Interfaces entre Movimentos Sociais e ONGs no Enfrentamento de Doenças Tropicais Negligenciadas: Prospecção de Limites e Potencialidades”. Reunindo diversos representantes de entidades e movimentos sociais, a atividade fez parte da programação promovida pela DNDi América Latina durante a Reunião Anual das Plataformas de Pesquisa Clínica em Doença de Chagas e Leishmaniose (Plataforma Chagas e redeLEISH), atendendo o DNDi *Innovation & Access - Partners’ Meeting* 2016.

A oficina teve o objetivo de promover um espaço inicial para discussão e troca de experiência entre diversas entidades atuantes em questões específicas de saúde pública e doenças negligenciadas. Houve, por exemplo, grande presença de associações de pessoas afetadas pela doença de Chagas, Hanseníase e Hepatite C, de diversas regiões do Brasil e do exterior. Considerando que essas doenças são categorizadas como “negligenciadas” por enfrentarem barreiras comuns relacionadas à falta de pesquisa, acesso e inovação, avaliamos a pertinência de construir uma agenda integrada para ampliar o conhecimento e a mobilização perante essas doenças e buscamos identificar estratégias para garantir a sustentabilidade desse espaço de interface. Deste modo, também aproveitamos este momento para reunir

pacientes afetados por leishmaniose (tegumentar e visceral), entre eles, o Sr. Moacir Zini e sua esposa Talita.

BREVE HISTÓRICO DOS MOVIMENTOS SOCIAIS QUE MUDARAM O RUMO DAS POLÍTICAS PÚBLICAS

A importância desta oficina foi vislumbrada na atual conjuntura político-institucional brasileira e também no que se observa ser uma desmobilização da sociedade civil. Historicamente, diversas associações se espelharam no movimento de luta contra o HIV/AIDS, que construiu uma agenda pautada nos direitos humanos e alcançou impacto significativo em termos de políticas públicas. O HIV/AIDS foi, definitivamente, um divisor de

águas, com as associações de pacientes influenciando diretamente na trajetória da doença e no progresso terapêutico. Ações judiciais espetaculares abriram precedentes na lei brasileira para o acesso gratuito e universal aos antirretrovirais. Menos difundidas que as associações contra o HIV/AIDS, mas não menos eficazes, as associações de pacientes com doenças raras na Europa (Eurordis e outras) participam do processo de inovação de medicamentos interagindo diretamente com indústrias, legisladores e comunidade científica. Uma de suas façanhas foi o lobby na revisão da lei de bioética, culminando na aprovação da emenda conhecida como “bebê medicamento” ou “irmão salvador”, que permite a geração de um feto para fins terapêuticos.¹

A PROBLEMÁTICA DA LEISHMANIOSE

Os pacientes de leishmaniose dependem inteiramente de médicos e profissionais de saúde para as direções de tratamento, reproduzindo suas orientações e práticas. Na realidade, médicos e especialistas são os verdadeiros responsáveis pela produção e difusão do conhecimento em leishmaniose, sendo, portanto, os únicos porta-vozes da doença. Conseqüentemente, as ações de enfrentamento da doença só se dirigem aos contornos biomédicos (busca de esquemas alternativos de tratamento, qual medicação prescrever em um determinado quadro clínico ou para uma



*Medo é chegar um dia
e não poder tomar
mais medicamento.
Chegar um dia em que
você tem o medicamento
na sua frente e falar
assim: se eu tomar,
eu vou morrer, então,
tenho que ficar sem tomar.”*

Moacir Zini

determinada espécie de *Leishmania*) e, raramente, observam-se ações político-sociais organizadas. Isso pode ser explicado pelo fato de a doença estar intimamente ligada a baixos níveis de escolaridade na população e pelo fator epidemiológico (pouca concentração de casos por município, casos dispersos numa vasta extensão geográfica). Outro fator agravante é que a leishmaniose tem um fraco apelo midiático por ser indevidamente conhecida como uma doença que não leva à morte.

A EXPERIÊNCIA DO SR. MOACIR

Moacir Zini é paciente de leishmaniose cutânea na sua forma mais agressiva, a chamada leishmaniose difusa. Diferentemente do que se observa, ele convive com a doença há 26 anos, como ele mesmo explica: *“Muita gente me pergunta por que eu fiquei vinte e seis anos com leishmaniose, não existe relato de casos tão longos. Se você pega leishmaniose visceral, ou ela cura ou ela mata. Então é coisa de trinta, quarenta dias e acabou. Você esquece. A leishmaniose cutânea, ela vai um ou dois anos e sara. Agora a cutânea difusa, que é a minha, então ela é demorada... O primeiro médico que fez o diagnóstico brincou comigo: ‘Ainda bem que é leish porque se fosse malária era pior’. Eu não sei, não...”*

Moacir passou por inúmeros tratamentos e sofreu muito com a toxicidade dos medicamentos, teve infarto, pressão alta e paralisção do rim esquerdo. Pergunto a ele se já não teve medo de morrer por causa dos remédios: *“Medo é chegar um dia e não poder tomar mais medicamento. Chegar um dia em que você tem o me-*



Pro futuro, temos que focar em projetos com as prefeituras, levar conhecimento sobre a doença, capacitar para um diagnóstico rápido e preciso. Não dá pra ter isso só nas capitais.”

Moacir Zini

dicamento na sua frente e falar assim: se eu tomar, eu vou morrer, então, tenho que ficar sem tomar”. A experiência de cada paciente é única e intransferível, só ele sabe o que significa viver com a doença. Suas necessidades são ditadas pela proximidade que tem com ela e nem sempre estes aspectos são levados em conta pelo discurso médico.² Por isso, é importante que os pacientes se unam para exigir seus direitos por pesquisa e por melhores medicamentos. A mobilização popular é o que impulsiona as decisões políticas a se fazerem reais e a serem levadas adiante como políticas de Estado.

Para dar continuidade ao movimento iniciado durante a oficina, um segundo encontro foi realizado em agosto de 2016 no contexto das Reuniões Anuais de Pesquisa Aplicada em Doença de Chagas e Leishmaniose do Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, que culminou com a criação do Fórum Social Brasileiro para Enfrentamento de Doenças Infecciosas e Negligenciadas. Moacir me contou como foi este segundo

encontro: *“Foi muito bom, conheci até um pouco mais sobre a doença, tive a oportunidade de compartilhar a minha experiência com outras pessoas, mas precisamos de apoio, convidar mais gente para as reuniões e tentar fazer alguma coisa concreta. Mostrar que a associação tá aí e que queremos participar das decisões. Eu e Talita até tentamos uma aproximação com a prefeitura de Ipiranga (Ipiranga do Norte, Mato Grosso), mas como só tem eu, não foi fácil.”* E de que maneira você vê a criação desse fórum como uma oportunidade para a leishmaniose, pergunto eu: *“A leishmaniose seria uma associação muito fraca sozinha porque poucas as pessoas que querem ser divulgadas. Daí a importância de fazer em conjunto. Pro futuro, temos que focar em projetos com as prefeituras, levar conhecimento sobre a doença, capacitar para um diagnóstico rápido e preciso. Não dá pra ter isso só nas capitais”*.

A próxima reunião do Fórum será em agosto de 2017, em Cuiabá, e esperamos contar com mais vozes para a leishmaniose. O movimento ainda está ganhando força, mas, sem dúvida, já é uma ótima oportunidade para a doença que, até então, só possuía uma associação no Brasil em prol da leishmaniose canina.

Referências

¹ S. Dalgalarondo, « Quelle place pour les associations de malades dans le processus d'innovation médicamenteuse? Le cas des maladies rares », *Revue française des affaires sociales* 2007/3 (n° 3-4), p. 171-191.

² V. Rabeharisoa, M. Callon, « L'engagement des associations de malades dans la recherche », *Revue internationale des sciences sociales* 2002/1 (n° 171), p. 65-73.



Reunião do Fórum de pacientes no Congresso Brasileiro de Medicina Tropical, em Maceió, Brasil



Webforum redeLEISH

Rede virtual de pesquisadores
em leishmaniose cutânea.

CONECTE-SE:

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

O que é?

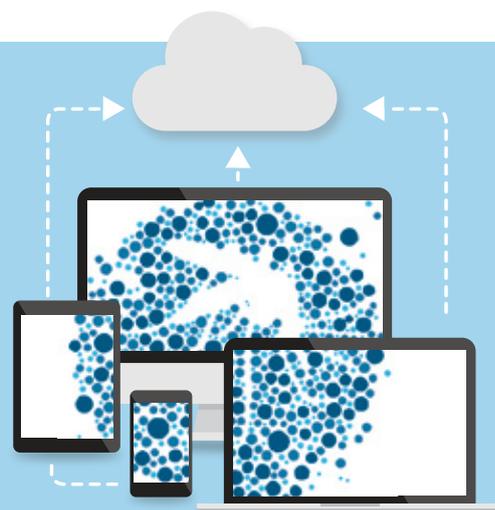
O Webforum é uma Plataforma online de fácil acesso que permite a interação entre os participantes da Rede. Concebida para América Latina, os idiomas principais são o espanhol e o português.

Com o Webforum é possível:

- Trocar informações/debater sobre tratamento, diagnóstico, estudos clínicos, P&D, acesso a medicamentos e controle da doença.
- Compartilhar as publicações científicas mais recentes.
- Circular e comentar notícias de interesse.
- Divulgar cursos e eventos.
- Consultar a biblioteca de artigos científicos e apresentações das reuniões anuais.
- Realizar enquetes.

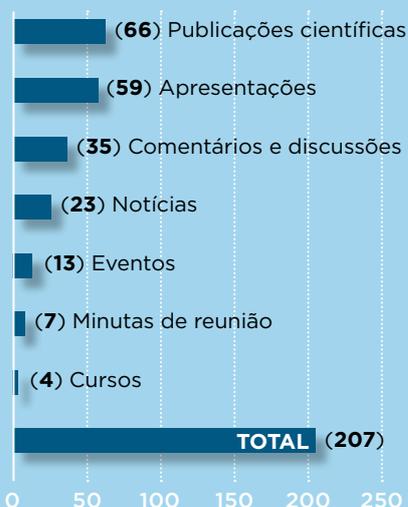
Como?

- Tudo por e-mail!
- Envie um e-mail para redeleish.coordenacao@dndi.org ou registre-se diretamente no site <http://platforms.dndi.org/redeleish>



POSTS DO WEBFORUM

Até fevereiro de 2017



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 e Marina Boni

Edição:

Mady Barbeitas

Produção:

Julia Alapenha

Desenho gráfico:

Charles Savry e Bruno Silva

Tradução e revisão:

Jayme Fernandes, Joelle Rode, Júlia Alapenha, Mady Barbeitas, Marcela Dobarro, Maria Raquel Barrera e Marina Boni

Créditos das Fotos:

Joelle Rode (DNDi): P3, Marina Boni (DNDi): P4, foto cortesia (PECET): P6, Paul Koovitz (Unicamp): P8, Mariana Abdalla (DNDi): P10 e Laura Acebal (DNDi): P11

DNDi

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

DNDi Latin America
Rua Santa Heloisa 5
Jardim Botânico
Rio de Janeiro - RJ - 22460-080
Brasil - Tel: +55 21 2529 0400
www.dndial.org

Sede DNDi
15 Chemin Louis-Dunant
1202 Geneva - Switzerland
Tel: +41 22 906 9230
Fax: +41 22 906 9231
www.dndi.org

APOIO:

