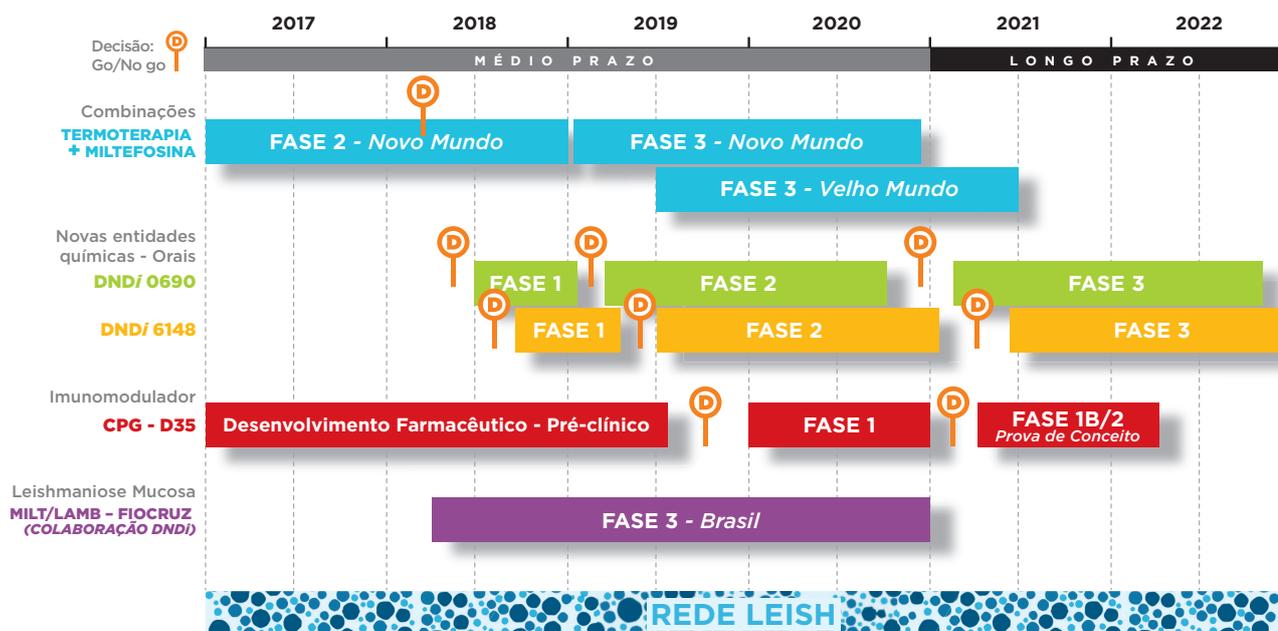


InfoLEISH

Boletim informativo da redeLEISH-3ª edição

Junho de 2018

PLANEJAMENTO DAS ATIVIDADES EM LEISHMANIOSE TEGUMENTAR NA DNDi



Editorial

RESUMO DAS ATIVIDADES DE 2017 E PERSPECTIVAS PARA 2018

Durante 2017 o time de leishmaniose cutânea (LC) pôde avançar no desenvolvimento de diferentes atividades de acordo com o plano e a estratégia de LC resumidos abaixo:

ESTUDO DE COMBINAÇÃO

Este estudo tem como objetivo determinar a eficácia e segurança da combinação de termoterapia (TT) (uma aplicação, 50°C durante 30") + miltefosina (2.5 mg/kg/dia durante 21 dias) para o tratamento da LC não complicada no Peru e na Colômbia. Durante 2017, 72 participantes foram incluídos no estudo (47 no Peru e 25 na Colômbia).

Uma análise interina realizada em março de 2018 pelo Comitê de Monitoramento de Dados e de Segurança (*Data Safety Monitoring Board - DSMB*) nos permitiu continuar com o estudo e começar a planejar a Fase III tanto para o Novo como para o Velho Mundo.

IMUNOMODULADOR (CPG-D35)

Em 2017 os resultados do estudo *in vivo* ficaram disponíveis. O objetivo era investigar se o CpG-D35 administrado

sozinho ou em combinação com a quimioterapia melhoraria o desfecho da infecção por *Leishmania*, se comparado com a quimioterapia sozinha. Os resultados sugeriram que a administração sistêmica do CpG-D35 em combinação com os antimoniais não modifica a atividade do imunomodulador.

MEDICAMENTOS ORAIS

Desde 2015 os esforços de triagem e de descoberta de compostos para a leishmaniose visceral (LV) foram expandidos e incluíram algumas cepas de *Leishmania* que causam LC. Em 2016 dois compostos mostrando atividade contra a LV e LC, DNDi 0690 e 6148, foram indicados para desenvolvimento pré-clínico. O DNDi 0690 completou o seu desenvolvimento pré-clínico em 2017 e foi indicado para desenvolvimento clínico no final de 2017, e o DNDi 6148 foi indicado em março de 2018. Os estudos de Fase I para estas novas entidades químicas (NEC) serão realizados durante 2018. Os resultados serão úteis tanto para LV como para LC. Esperamos que outros compostos, tais como DNDi 5561, possam ser indicados

como candidatos pré-clínicos até final de 2018 ou começo de 2019. Continuamos monitorando o desenvolvimento de compostos orais por outros grupos, como por exemplo, o 18-Methoxycoronaridina (18-MC) desenvolvido por Hebron Pharmaceutical no Brasil e o D-121 por Oblita Therapeutic na Bélgica. O 18-MC completou o desenvolvimento pré-clínico e está atualmente em Fase II.

OUTRAS ATIVIDADES

A DNDi junto com o Instituto de Salud Carlos III em Madrid, organizou o 6º Congresso Mundial em Leishmaniose, o World Leish (WL6), realizado em Toledo, Espanha, do 16 ao 20 de maio de 2017. Em termos de números, 1526 abstracts foram submetidos, 1473 participantes, oriundos de 70 países assistiram o WL6.

Mais de 250 palestrantes participaram do programa científico que incluiu 36 sessões paralelas, 4 sessões plenárias, 10 simpósios, 2 simpósios de consenso, 27 sessões de comunicação oral e 4 sessões de pôsteres.

BYRON ARANA -
DNDi, Genebra



Sumário

Estudo multicêntrico para avaliação do tratamento da leishmaniose mucosa no Brasil	2	Perspectivas oferecidas por novas entidades químicas oralmente ativas para o tratamento da leishmaniose	8
Barreiras e oportunidades no diagnóstico da leishmaniose mucosa	3	Perspectivas para melhorar o acesso a miltefosina	9
Panorama geral do uso de imunomoduladores no tratamento da leishmaniose tegumentar americana	4	Leishmaniose cutânea na Etiópia – uma espécie única, vetor e reservatório	10
CpG-D35: uma esperança para os casos complicados de leishmaniose cutânea	5	Carta de Cuiabá: rumo a criação da primeira associação de pacientes de leishmaniose?	11
Reposicionamento de medicamentos orais para o tratamento da leishmaniose cutânea: uma revisão da literatura para orientar a avaliação <i>in vitro</i> de compostos	6	Agradecimentos e créditos	12

ESTUDO MULTICÊNTRICO PARA AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE MUCOSA NO BRASIL



GLÁUCIA COTA -
Instituto René Rachou, Fiocruz Minas

Com incidência crescente e recomendações de manejo ainda sustentadas por frágil evidência científica, a forma mucosa da leishmaniose (LM) constitui a condição mais negligenciada entre as leishmanioses, seja em relação às políticas públicas de prevenção e tratamento quanto ao investimento em produção de novos conhecimentos facilmente constatado pelo reduzido número de publicações abordando a doença. São várias as questões não resolvidas em relação à LM que dificultam o manejo clínico, entre elas: a distinção entre as diversas manifestações clínicas da doença; a melhor estratégia diagnóstica e terapêutica; a identificação dos fatores prognósticos e a definição do tempo necessário de acompanhamento após tratamento.

A LM é também a forma mais mórbida da leishmaniose tegumentar. Resultante da disseminação hematogênica e linfática dos parasitos do tecido cutâneo para a mucosa, esta forma é capaz de causar alterações funcionais e deformidades faciais, o que explica grande parte da morbidade da doença, com reflexo especial nas dimensões psicológica e social da vida dos pacientes. Nas Américas a LM representa aproximadamente 4% dos casos de leishmaniose tegumentar e, no Brasil, de acordo com dados do Ministério da Saúde/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN Net, em 2015 foram notificados 1.195 casos da doença.

Além da incidência significativa, dados epidemiológicos tem ainda revelado uma inesperada mortalidade entre casos notificados de leishmaniose tegumentar nos últimos anos. Fenômeno especialmente relacionado à forma mucosa da doença, tal observação sinaliza para a urgente necessidade de reavaliação de sua abordagem atual. O foco principal da

investigação da letalidade na LM é a estratégia de tratamento vigente, ainda baseada nos antimoniais pentavalentes, a despeito de sua reconhecida toxicidade. Ainda que a formulação lipossomal da anfotericina B venha despontando como uma alternativa eficaz e menos tóxica, seu uso carece de evidência robusta que sustente recomendações assertivas. Menos consolidado ainda é o lugar da miltefosina entre as opções terapêuticas para LM, com resultados variáveis entre os poucos estudos disponíveis nas Américas. Diante deste cenário e da urgente necessidade de reavaliação da abordagem terapêutica da LM, o grupo de pesquisadores brasileiros, com apoio da DNDi América Latina (Drugs for Neglected Diseases *initiative*) e do Ministério da Saúde do Brasil, propôs e se organiza para iniciar, em junho de 2018, um ensaio clínico de fase III, aberto, randomizado, controlado para avaliação de não inferioridade da eficácia e segurança de tratamento da LM com miltefosina em comparação com anfotericina B lipossomal. Estarão envolvidos neste projeto o Instituto René Rachou-Fiocruz (Belo Horizonte, MG), o Hospital Universitário Júlio Muller (Cuiabá, MS), o Instituto de Infectologia Emílio Ribas e o Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. O projeto (*Universal Trial Number* U1111-1205-2372 e CAAE 76644517.4.1001.5091), registrado sob o número RBR-5r93wn no ReBEC (Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos), foi contemplado pela Chamada de Pesquisa CNPq/Fiocruz - PROEP/PEC Nº 16/2017 e terá o acompanhamento da Plataforma de Pesquisa Clínica da Fiocruz.

A escolha da miltefosina como droga a ser avaliada se baseou na sua disponibilidade por via oral, possibilidade de uso por pacientes idosos ou portadores de comorbidades e evidência já acumulada em leishmaniose cutânea. A escolha da

anfotericina B lipossomal como tratamento do grupo controle se justifica pelo seu perfil de segurança favorável, em comparação com antimoniatos de meglumina, e dados de eficácia já disponíveis na literatura. Com a intenção de explorar um regime de tratamento com anfotericina B lipossomal em apenas 3 administrações ao longo de 3 semanas, neste estudo será também avaliado um pequeno grupo de pacientes sob este regime de tratamento intermitente para uma avaliação inicial de segurança e eficácia.

Os efeitos adversos serão monitorados por exame clínico, hemograma e exames bioquímicos. Usando parâmetros previamente definidos para os desfechos de interesse, os pacientes serão avaliados semanalmente durante a fase de tratamento e, considerando o D1 o primeiro dia de administração do medicamento, o desfecho primário “cura” será definido por desaparecimento de sinais de atividade inflamatória na mucosa e será analisado em dois momentos assim definidos: D90±7 dias (cura inicial) e D180 ± 14 dias (cura definitiva). Serão ainda avaliadas as taxas de recidiva em seguimento de 1 ano.

Espera-se com os resultados deste estudo nortear potenciais mudanças de recomendação de tratamento e propiciar melhoria no manejo dos pacientes acometidos por LM no Brasil.

Referências

- Ministério da Saúde/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net. LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA - Casos confirmados Notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Brasil. Consulta em 04/09/2017.
- Pan American Health Organization, *Leishmaniasis epidemiological report in the Americas, 2015 e 2016.*

BARREIRAS E OPORTUNIDADES NO DIAGNÓSTICO DA LEISHMANIOSE MUCOSA

CIRO GOMES - Universidade de Brasília
CLEMENCIA OVALLE - Centro Dermatológico
Federico Lleras Acosta, Bogotá



A leishmaniose tegumentar é uma condição em expansão global¹. A doença afeta pele e mucosas, resultando em séria morbidade e prejuízos sociais. A forma mucosa da leishmaniose (LM) resulta, frequentemente, de um quadro prévio de leishmaniose cutânea não tratada ou inadequadamente tratada². A LM é descrita principalmente nas Américas pela associação desta forma clínica com a *Leishmania Viannia braziliensis*. Esta espécie apresenta um marcante tropismo pelas mucosas, no entanto esta pode ser uma manifestação clínica encontrada em virtualmente todas as espécies patogênicas de *Leishmania*. A LM apresenta longos períodos de evolução, podendo resultar em deformidades com desfiguração facial. O tratamento é feito com o uso de medicamentos com elevado perfil de toxicidade, semelhante às outras formas de leishmaniose³.

Os fatores expostos acima justificam a necessidade de um diagnóstico preciso para pronta intervenção terapêutica na LM⁴. Na forma clássica, causada pela *L. (V.) braziliensis*, esta pode ser uma tarefa extremamente difícil já que a infecção das mucosas resulta em elevada resposta imunológica celular e ultimamente em uma escassez de parasitos. Este intenso perfil de resposta imune celular e a formação de granuloma no local afetado auxiliam no entendimento da performance das mais clássicas e das mais novas técnicas de diagnóstico⁵.

Testes que avaliam a imunidade celular como a intradermoreação de Montenegro (leishmanina) tendem a apresentar pronunciada positividade nestes casos⁶. Este fato pode ser explicado pelo perfil imunológico celular apresentado por pacientes com LM. As técnicas sorológicas apresentam resultados conflitantes no diagnóstico da LM. Em adição, as técnicas imunológicas criadas para o diagnóstico das leishmanioses apresentam baixa especificidade e a taxa de reações cruzadas limita seu uso na prática clínica.

As técnicas parasitológicas como o exame direto e a cultura em meios sólidos ou líquidos são altamente específicas. O achado do parasito confirma a infecção e pode ser dado imediatamente no caso do exame direto. No entanto, são técnicas com sensibilidade limitada, principalmente na LM causada pela *L. V. braziliensis*.⁵ O longo período de evolução e a alta resposta imunológica cursam com escassez parasitária, reduzindo assim a sensibilidade dos métodos parasitológicos. Cabe ainda ressaltar que a aquisição de amostras (fragmentos de mucosa) para realização destes exames pode ser difícil. Lesões mucosas profundas, que afetam a faringe e orofaringe, podem necessitar de técnicas invasivas para a amostragem. Este fato é extremamente limitante para uma

doença que afeta populações vulneráveis.

O exame histopatológico é uma ferramenta importante para a investigação das doenças da pele e mucosas. Trata-se de um teste com boa especificidade (o achado do parasito confirma o diagnóstico), mas com sensibilidade limitada pelos mesmos motivos referentes aos exames parasitológicos. Entretanto, informações adicionais como a característica do infiltrado inflamatório auxiliam no diagnóstico da doença ou em diagnósticos diferenciais. Colorações especiais ou a imunohistoquímica podem ser utilizadas para elevação da sensibilidade do teste. A coleta de amostras para histopatologia também apresenta o inconveniente de necessitar de técnicas invasivas.

As técnicas moleculares parecem unir uma satisfatória especificidade, já que é possível a confecção de alvos genéticos específicos, com aumento da sensibilidade diagnóstica. As características genéticas da *Leishmania* podem ser usadas em favor do processo diagnóstico. O cinetoplasto, uma região mitocondrial específica, é composto por uma rede de DNAs circulares e interligados que formam o kDNA e corresponde a 30% do DNA celular da *Leishmania*. Este kDNA está disposto em cópias circulares, os maxicirculos e os minicirculos. Os minicirculos são representados por até 5.000 a 10.000 cópias. Esta repetição de cópias da carga genética explica a elevada sensibilidade na detecção deste alvo, já que mesmo parasitos fragmentados serão detectados nas técnicas de reação em cadeia da polimerase (PCR)⁷. A amplificação do gene minixon por PCR seguida de polimerização de comprimento de fragmento de restrição (RFLP) tem sido utilizada para o diagnóstico de leishmaniose mucosa e tem a vantagem de permitir a identificação de algumas espécies de *Leishmania*^{8,9}. Outras técnicas que aumentam a sensibilidade da PCR como kits de extração forense e variações técnicas (PCR em tempo real e PCR digital por exemplo) podem ser usadas.

Os atuais esforços científicos e tecnológicos apostam na biologia molecular como ferramenta primordial para o diagnóstico da LM. A relativa complexidade destes testes e o custo envolvido são os principais fatores limitantes. No entanto, há de se considerar que a PCR vem sendo cada vez mais acessível aos pacientes acometidos. Trata-se de uma técnica que permite o uso de coletas não invasivas como swabs e raspados. O envio de amostras para centros de referências já é uma realidade e também um desafio que visa reduzir a necessidade de centros laboratoriais complexos nas partes remotas onde a LM é endêmica. Apesar deste avanço, a limitação da sensibilidade ainda existe e em uma parcela considerável dos pacientes com LM (5 a 20%) o parasita não

será detectado por exames moleculares¹⁰.

O desenvolvimento de um exame padrão ouro para o diagnóstico da LM parece uma tarefa inatingível à evolução científica atual. Desafios técnicos e sociais precisam ser ultrapassados e a necessidade de investimentos em estratégias mais apuradas é imperativa. Apesar das dificuldades, o diagnóstico da LM evoluiu consideravelmente nos últimos 20 anos, o que vem tornando a terapêutica mais segura e precisa.

É necessário unir os esforços dos grupos de pesquisa de diferentes países para validar um teste de diagnóstico a partir de amostras não invasivas.

Referências

- ¹Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. Kirk M, editor. PLoS ONE. Public Library of Science; 2012;7(5):e35671.
- ²Gomes CM, Paula NA de, Morais OO de, Soares KA, Roselino AM, Sampaio RNR. Complementary exams in the diagnosis of American tegumentary leishmaniasis. An Bras Dermatol. Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2014 Sep;89(5):701-9.
- ³Chapman WLJ, Hanson WL, Hendricks LD. Toxicity and efficacy of the antileishmanial drug meglumine antimoniate in the owl monkey (*Aotus trivirgatus*). Journal of parasitology; Journal of parasitology; 1983.
- ⁴Al-Qahtani MS, Malik NW, Jamil S, Mekki TE. Diagnostic dilemma of primary mucosal leishmaniasis. Saudi Med J. 2012 Nov;33(11):1234-8.
- ⁵Morais OO de, Sampaio RNR, Gomes CM, de Paula NA, Soares KA, Roselino AM. Complementary exams in the diagnosis of american tegumentary leishmaniasis. An Bras Dermatol. Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2014;89(5):701-9.
- ⁶Antônio L, Schubach A, Marzochi KBF, Fagundes A. Comparison between in vivo measurement of the Montenegro skin test and paper recording. Int J Dermatol. Blackwell Publishing Ltd; 2012 May;51(5):618-9.
- ⁷Gomes CM, Mazin SC, Santos ERD, Cesetti MV, Bächtold GAB, Cordeiro JH de F, et al. Accuracy of mucocutaneous leishmaniasis diagnosis using polymerase chain reaction: systematic literature review and meta-analysis. Mem Inst Oswaldo Cruz. Fundação Oswaldo Cruz; 2015 Apr;110(2):157-65.
- ⁸Ovalle Bracho C, Porras de Quintana L, Muvdi Arenas S, Rios Parra M. Polymerase chain reaction with two molecular targets in mucosal leishmaniasis' diagnosis: a validation study. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. 2007 Aug;102(5):549-54.
- ⁹Ovalle-Bracho C, Diaz-Toro YR, Muvdi-Arenas S. Polymerase chain reaction-minixon: a promising diagnostic method for mucocutaneous leishmaniasis. International journal of dermatology. 2016 May 1;55(5):531-9.
- ¹⁰Gomes CM, Cesetti MV, de Paula NA, Vernal S, Gupta G, Sampaio RNR, et al. Field validation of SYBR[®] Green- and TaqMan[®]-based real-time PCR using biopsy and swab samples to diagnose American tegumentary leishmaniasis in a *Leishmania (V.) braziliensis*-endemic area. J Clin Microbiol. American Society for Microbiology; 2016 Dec 7;55(2):JCM.01954-16-534.



PANORAMA GERAL DO USO DE IMUNOMODULADORES NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

PAULO ROBERTO MACHADO -
Universidade Federal da Bahia



A leishmaniose cutânea (LC) e a leishmaniose mucosa (LM) representam formas importantes de leishmaniose tegumentar americana (LTA) causada pela *L. braziliensis*, seja pela frequência elevada (LC - acima de 90% dos casos numa área endêmica) seja pela agressividade clínica como no caso da LM. O tratamento destas formas de LTA tem sido feito com monoterapia por antimonial pentavalente (Sb^v) há décadas, e se associa com taxas crescentes de falha terapêutica. Atualmente na área endêmica de Corte de Pedra na Bahia, a cura com uma série de Sb^v em dose elevada somente ocorre em 55% e 45% dos casos de LC e LM respectivamente. Adicionalmente, Sb^v é uma droga que apresenta elevado grau de toxicidade e muitos efeitos colaterais, só podendo ser administrada por via parenteral, o que aumenta o impacto socioeconômico da LTA nas áreas endêmicas.

Nos últimos anos avanços no entendimento da imunopatogênese da LC e da LM vêm demonstrando que além do fator do parasita a resposta imune inflamatória exagerada e ineficaz do hospedeiro possui um importante papel no dano tecidual e consequentemente na expressão clínica e dificuldade terapêutica da LTA. Os agentes implicados e identificados até o momento são citocinas inflamatórias como TNF e IFN- γ , produzidas pelas células do sistema imune após contato com o parasita. Embora estas citocinas sejam importantes para os mecanismos de defesa contra a *Leishmania*, sua produção em altos níveis possui um impacto deletério para o hospedeiro ao contribuir para o intenso infiltrado inflamatório. Portanto, a utilização de drogas que tenham essas citocinas como alvo pode contribuir para diminuir a inflamação e dano tecidual, facilitando assim a destruição do agente parasitário pelo hospedeiro e por medicamento antileishmania associado.

Na LC o uso do GM-CSF associado ao Sb^v tem como base o conhecimento de 3 mecanismos de ação desta citocina: (1) ativação dos macrófagos, com aumento da sua capacidade de destruição da *Leishmania*; (2) modulação da resposta imune tecidual com aumento da produção de IL-10 - citocina que é capaz de inibir a resposta inflamatória ao diminuir (sem abolir) a produção local de IFN γ e TNF; (3) estímulo para a cicatrização cutânea ao aumentar a atividade proliferativa das células epidérmicas. Em dois ensaios clínicos randomizados e controlados tivemos a oportunidade de demonstrar que o uso tópico intralesional ou em curativo do GM-CSF

ENSAIOS CLÍNICOS COM IMUNOTERAPIA REALIZADOS EM LC E LM

Estudo, Ano, Medicamento Testado	Tipo de Estudo	Forma de Leishmaniose (nº de pacientes)	Grupo Teste (% de cura)	Grupo Sb ^v (% de cura)
Almeida <i>et. al.</i> , 1999, GM-CSF intralesional + Sb ^v	Randomizado, controlado, duplo-cego	Cutânea (20)	8/10 (80)	6/10 (60)
Lessa <i>et. al.</i> , 2001, Pentoxifilina + Sb ^v	Aberto	Mucosa - refratários (10)	9/10 (90)	Não se aplica
Santos <i>et. al.</i> , 2004, GM-CSF tópico + Sb ^v	Randomizado, controlado, duplo-cego	Cutânea (20)	10/10 (100)	5/10 (50)
Almeida <i>et. al.</i> , 2005, GM-CSF tópico + Sb ^v	Aberto	Cutânea - refratários (5)	5/5 (100)	Não se aplica
Machado <i>et. al.</i> , 2007, Pentoxifilina + Sb ^v	Randomizado, controlado, duplo-cego	Mucosa (23)	11/11 (100)	7/12 (58)

associado ao tratamento convencional com Sb^v aumentou a taxa de cura de 50% (grupo Sb^v + placebo) para 80% (intralesional) a 100% (curativo). Além disso, a associação Sb^v + GM-CSF acelerou o tempo de cicatrização da úlcera de maneira significativa nos dois estudos. Outro estudo em cinco pacientes com LC refratária (sem cura após pelo menos 3 séries de Sb^v) demonstrou que o uso tópico de uma solução de 10 μ g/ml de GM-CSF aplicada na lesão ulcerada três vezes por semana e associada a uma nova série de tratamento com Sb^v foi capaz de curar todos os casos. O fato do GM-CSF ter saído do mercado ao ser substituído pelo G-CSF impediu temporariamente a realização de novos estudos.

Na LM o uso da pentoxifilina se baseia na inibição de produção de TNF, citocina inflamatória produzida em alta escala nessa doença e em grande parte responsável pelo denso infiltrado inflamatório encontrado no tecido mucoso. A LM é uma doença de alta agressividade que em casos mais avançados pode levar a completa destruição do septo nasal, deformidades importantes na estrutura da pirâmide nasal, e inclusive obstrução respiratória superior e óbito. A pentoxifilina por via oral em associação ao Sb^v foi utilizada inicialmente em 10 casos refratários de LM (ausência de cura após pelo menos 3 séries de Sb^v), obtendo cura em 90% dos pacientes. Posteriormente um ensaio clínico randomizado e controlado em pacientes com LM virgens de tratamento

mostrou taxa de cura de 100% no grupo que utilizou a associação em comparação ao grupo controle que fez uso de Sb^v e placebo e cuja taxa de cura foi de 58%. Em um estudo recente e ainda não publicado, um número maior de pacientes de Corte de Pedra vem confirmando o benefício da associação com pentoxifilina na cura da LM. Atualmente o Ministério da Saúde do Brasil recomenda a associação da pentoxifilina ao tratamento convencional com Sb^v na LM.

No momento atual a realização de ensaios terapêuticos com associação de imunomoduladores e drogas leishmanicidas mais novas e menos tóxicas, como por exemplo a miltefosina, está longe de ser uma prioridade. O impacto socioeconômico e psicológico da LTA na população de baixa renda tem sido subestimado e negligenciado ao longo dos anos. É necessária uma maior conscientização dos órgãos de fomento e dos governos municipais, estaduais e federal para que haja uma reversão deste quadro com políticas de maior investimento no controle desta importante endemia. Não há dúvida de que a terapia multidrogas associando imunomoduladores com substâncias de melhor eficácia contra a *Leishmania* aumentará as taxas de cura da LTA, diminuindo sua morbidade e impacto nas áreas endêmicas.

CPG-D35: UMA ESPERANÇA PARA OS CASOS COMPLICADOS DE LEISHMANIOSE CUTÂNEA

BYRON ARANA -
DND/ Genebra



O objetivo do tratamento da leishmaniose cutânea (LC) é acelerar a cura final, reduzir as cicatrizes e prevenir as recaídas. Uma abordagem de tratamento é eliminar a maioria dos parasitas por meio da quimioterapia para que, posteriormente, os mecanismos imunológicos do hospedeiro controlem os demais parasitas. Outra abordagem é estimular a eliminação dos parasitas fortalecendo as respostas imunológicas do hospedeiro por meio da imunoterapia. A combinação das duas abordagens representa a melhor oportunidade de tratamento.

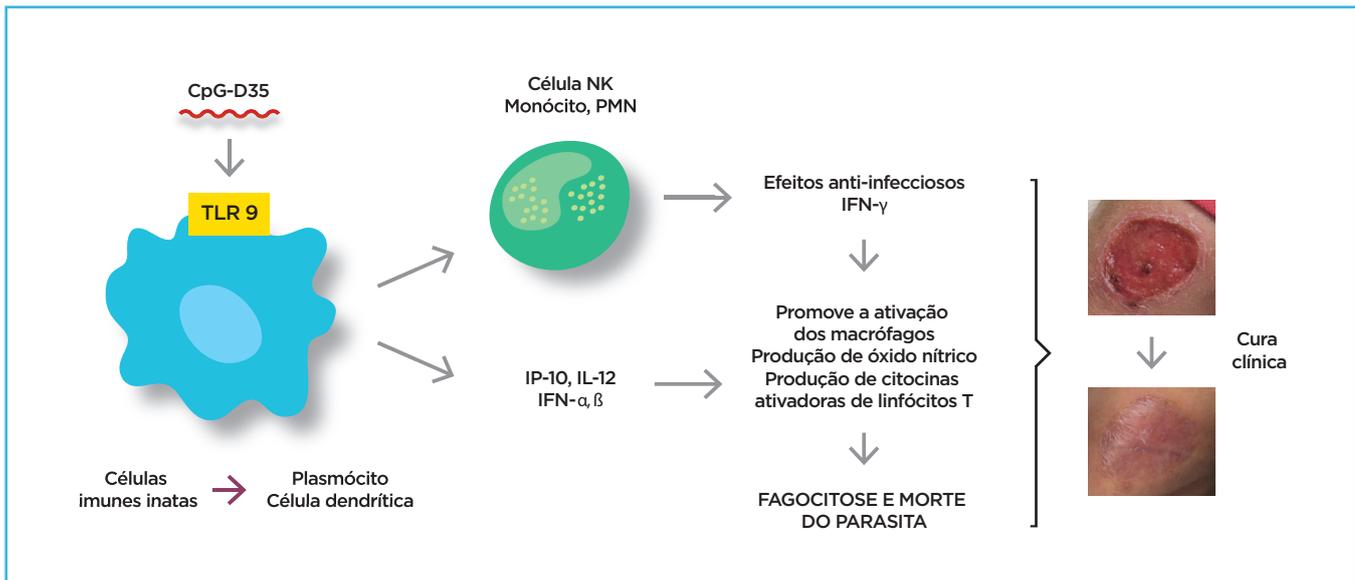
O uso de um modificador da resposta imune (MRI) em combinação com a quimioterapia constitui um dos quatro pilares da estratégia da DNDi para melhorar o tratamento da LC, especialmente das formas complicadas de leishmaniose: recidiva cútis, difusa, disseminada e outras formas especiais como a leishmaniose dérmica pós-calazar (PKDL).

geração (contendo parasitas mortos) foram usadas com alguns resultados encorajadores para PKDL. No entanto, o uso de um MRI específico constitui uma abordagem nova no tratamento da leishmaniose e, ao contrário dos medicamentos antiparasitários que visam diretamente o parasita, os MRIs envolvem o sistema imune do hospedeiro e suas intrincadas regulações. Portanto, além dos desafios habituais na produção de MRI e na condução de estudos clássicos de toxicidade, eles devem ser testados quanto à segurança em relação ao tipo, à extensão e à duração das respostas imunes que induzem / modificam para garantir que não haja risco de estimulação imune descontrolada ou de doenças autoimunes.

O oligodesoxinucleotídeo CpG-D35 (ODN) é um CpG do tipo D agonista de TLR9 que foi otimizado para seres humanos. Ele leva à ativação das células iniciando reações pró-inflamatórias que

tratamentos antiparasitários. A hipótese é que a adição de moduladores da resposta imune inata à quimioterapia – idealmente por via oral como a Miltefosina, ou qualquer outro fármaco oral em desenvolvimento caso disponível nos próximos anos – resultará na aceleração da cura das lesões cutâneas. Uma cura acelerada reduziria a superinfecção e as cicatrizes, e preveniria a leishmaniose disseminada ou mucosa. Outros benefícios hipotéticos incluem a redução do tempo e a obtenção de melhores resultados de tratamento, menor risco de desenvolver resistência aos medicamentos e menores chances de recaída ou reinfeção.

Vários estudos realizados em 2017 demonstraram que a administração sistêmica de CpG-D35 em combinação com os antimoniais não modificou a atividade do CpG-D35 nem provocou qualquer toxicidade ou eventos adversos inesperados em macacos sadios expostos aos dois compostos.



Existe ampla evidência de que uma resposta imune mediada por células Th1 desempenha um papel importante no controle da infecção por *Leishmania*. Os receptores do tipo Toll (TLRs) apresentam uma função central nesta resposta e têm atraído muito interesse no desenvolvimento de medicamentos para tratamento de doenças infecciosas, doenças autoimunes, câncer, assim como no aumento da eficácia de vacinas.

Os oligonucleotídeos CpG do tipo D são agonistas altamente específicos de TLR9 e têm demonstrado a indução da resposta imune desejada em camundongos e primatas infectados com *Leishmania*.

No passado a BCG e vacinas de primeira

resultam na produção de citocinas, como o interferon do tipo I e a IL-12. Estas são as principais citocinas que promovem a eliminação de parasitas intracelulares como *Leishmania spp.* O CpG-D35 é o único CpG do tipo D que promove o tipo exato de resposta imune requerida para o controle da infecção por *Leishmania*, induzindo o amadurecimento de células dendríticas plasmocitoides e a secreção IFN- γ & α , mas sem apresentar efeito sobre as células B resultando na resposta Th2 associada à maioria dos CpG do tipo K, testados para outras condições.

A proposta de abordagem combinada representa um importante avanço para o tratamento da LC em relação às monoterapias existentes ou às terapias combinadas utilizando apenas

Esses estudos também mostraram que a administração sistêmica de CpG-D35 em monoterapia ou em combinação com os antimoniais melhora o desfecho clínico de macacos com lesões de LC provocadas por *L. major*.

Durante os próximos 18 meses a DNDi completará os estudos pré-clínicos e toxicológicos necessários para demonstrar a segurança do CpG-D35, e espera obter as aprovações para iniciar os ensaios em humanos até o final de 2019. Esforços para completar o Plano de Desenvolvimento Clínico e o Plano Estratégico Regulatório também estão em andamento.



REPOSICIONAMENTO DE MEDICAMENTOS ORAIS PARA O TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA: UMA REVISÃO DA LITERATURA PARA ORIENTAR A AVALIAÇÃO *IN VITRO* DE COMPOSTOS

JOELLE RODE -
DNDi/ América Latina



Em 2010 a DNDi incorporou a leishmaniose cutânea (LC) no seu portfólio e iniciou um programa destinado a entregar tratamentos de curta duração, seguros, não invasivos, eficazes, acessíveis e de fácil utilização no campo para a LC, ou ao menos para aquelas lesões causadas por *L.tropica* ou *L.braziliensis*. Como estratégia de curto prazo, a abordagem “*low-hanging fruit*”, ou seja, de aproveitamento de oportunidades mais rápidas e fáceis de ser acessadas, foi escolhida com objetivo de identificar compostos já utilizados para outras indicações, mas com possíveis aplicações para o tratamento das diferentes formas de LC. Uma revisão da literatura foi realizada durante 2010/2011 a fim de compilar a evidência publicada sobre a atividade antileishmaniana de compostos

orais já em uso ou em fase avançada de desenvolvimento pré-clínico. O objetivo desta revisão foi identificar possíveis candidatos que seriam posteriormente testados *in vitro* contra *L. tropica* e/ou *L. braziliensis*, utilizando um ensaio validado, e selecionar candidato(s) para potenciais futuros estudos clínicos exploratórios.

A busca na literatura foi realizada nas bases de dados Pubmed e Lilacs, resultando em uma seleção final de 206 publicações para leitura de textos completos e extração de dados, a partir de 6.225 referências identificadas. Para 10 referências, o resumo não foi encontrado ou a publicação era em russo ou em alemão. Uma atualização realizada em 2012 incluiu ainda 9 publicações. Os dados clínicos, *in vivo* e *in vitro* referentes à medicamentos que já haviam sido testados para a LC em

humanos foram compilados e a qualidade das evidências foi avaliada para embasar a seleção de medicamentos que seriam testados *in vitro*. A **Tabela 1** resume os achados da revisão da literatura e o nível de qualidade das evidências. As evidências clínicas foram classificadas segundo o seguinte critério: Forte: eficácia > 60%, ou > que o tratamento padrão; Controversa: nível de eficácia variável entre os ensaios clínicos e problemas metodológicos; Fraca: eficácia < 60% e/ou < que o tratamento padrão, ou nível de eficácia variável, mas < 60% e/ou < que o tratamento padrão em ensaios randomizados controlados.

Os resultados da revisão da literatura foram de certa maneira desencorajadores, pois não evidenciaram nenhum candidato óbvio nem fármaco que sobressaísse de maneira consistente. Além disso,

TABELA 1 - RESUMO DA REVISÃO DE LITERATURA E CLASSIFICAÇÃO DA EVIDÊNCIA

Nome do composto	Ensaio clínico		Estudos <i>in vivo</i>		Estudos <i>in vitro</i>	
	Evidências em estudos clínicos	Nº ensaios	Evidência <i>in vivo</i>	Nº estudos	Evidência <i>in vitro</i>	Nº estudos
Azitromicina	FRACA (VM E NM)	8	FRACA (La, Lb, Lm)	3	FORTE (Lm, La, Lb)	3
Cloroquina	FRACA	1	Sem evidência	0	Sem evidência	0
Clorpromazina	FRACA (Relato de casos)	1	FRACA (Lm, Lmex, Laeth)	2	FORTE (Lt, Lm, Lmex, Laeth)	3
Cimetidina	FRACA	1	FORTE (La, Lmex)	2	Sem evidência	0
Ciprofloxacina	FRACA	1	Sem evidência	0	FORTE (Lp)	2
Clofazimina	FRACA	1	FRACA (La, Lm)	1	FORTE (Lb, Lmex, Lt, Lm, La)	2
Clotrimazol	FRACA	2	FRACA (La, Lm)	1	FRACA (Lt)	1
Dapsona	FORTE a FRACA	5	L.sp ?	1*	FORTE (Lm)	1
Doxiciclina	FRACA	3	Sem evidência	0	FRACA (Lm)	1
Furazolidona	FRACA	1	Sem evidência	1*	FORTE (Lchag, Lb, Lm, La)	3
Isoniazida	FRACA (combinação + rifampicina)	5	FRACA (La, Lm)	1	FRACA (La, Lm, Lt)	2
Itraconazol	FORTE - Controverso	10	FORTE	1	FRACA (Lm)	1
Mefloquina	FRACA - Controverso	7	FRACA (La)	1	Sem evidência	0
Metronidazol	FRACA	6	FRACA (Lm)	1	FRACA (Lt)	1
Miconazol	FRACA	3	FRACA (La, Lm)	1	FRACA (Lt)	1
Omeprazol	FORTE (em combinação)	2	FRACA (Lb)	1	Sem evidência	0
Rifampicina	FORTE a FRACA	13	FRACA (Lm)	3	FRACA - Controverso (La, Lm, Lt)	4
Terbinafina	FRACA	1	FRACA (La, Lm)	2	La, Lb, Lmex, Lm - Efeito sinérgico c/ Ketoconazol	4
Fluconazol	FORTE (com problema metodológico)	2	Não incluída		Não incluída	
Posaconazol	Relato de caso (forte)	1	FORTE (La)	1	FRACA (La, Lm, Lb, Lp, Lmex)	1
Sulfato de Zinco	FRACA	1	Não incluída		FRACA (Lm)	1

Legenda *texto completo não disponível. LA = *L. amazonensis*; Laeth = *L. aethiopica*; Lb = *L. braziliensis*; Lchag = *L. chagasi*; Lm = *L. major*; Lmex = *L. mexicana*; Lp = *L. panamensis*; Lt = *L. tropica*; VM= Velho Mundo; NM=Novo Mundo.

a avaliação da evidência clínica foi difícil devido à alta variabilidade dos contextos onde os estudos foram realizados, assim como em virtude da heterogeneidade de critérios-chave, tais como esquemas de tratamento, parâmetros para avaliação de cura, tempos até a avaliação de cura e outros.

Um painel de especialistas externos revisou todos os dados e selecionou para estudos adicionais 43 medicamentos / compostos que mostravam evidência forte ou controversa, seja clínica ou pré-clínica. Alguns compostos do pipeline de descoberta da DNDi desenvolvidos para outras doenças também foram incluídos na lista.

Ensaio padronizados *in vitro* foram realizados no Imperial College em Londres utilizando como referência cepas de *L. tropica* recentemente isoladas do Irã (MHOM/IR/09/UTEH101) e a cepa de *L. braziliensis* PER 104/O, isolada do Peru. Em resumo, os compostos foram testados para atividade antileishmaniana em amastigotas intracelulares utilizando macrófagos diferenciados derivados da medula óssea *in vitro* (8 dias), que foram infectados na véspera com promastigotas de *Leishmania* (seja *L. tropica* ou *L. braziliensis*) na razão de 10 parasitas para 1 macrófago. As culturas foram lavadas extensivamente a fim de remover os promastigotas não fagocitados antes de adicionar os medicamentos a ser testados. Depois de 48 horas de incubação, os macrófagos infectados (controle) e infectados e tratados foram lisados com 0,008% SDS, sendo que a lise foi neutralizada e os amastigotas sobreviventes puderam se transformar novamente em promastigotas. Logo que as culturas controle alcançassem densidade suficiente, o efeito dos medicamentos foi quantificado utilizando o teste MTT. O Fungizone foi utilizado como controle positivo. A toxicidade dos medicamentos/compostos em células hospedeiras foi medida por meio da avaliação do impacto de diferentes concentrações de medicamentos/compostos nos macrófagos utilizando a inibição de proliferação da célula de macrófago da linhagem RAW 264.7 e o teste MTT.

Os resultados mostraram que 29 compostos não apresentaram atividade mensurável contra *L. tropica* ou *L. braziliensis* intracelular, ou foram tóxicos para os macrófagos, enquanto 14 compostos afetaram a sobrevivência intracelular de ambos parasitas em graus variáveis (Tabela 2). Os compostos mais efetivos contra ambas espécies de *Leishmania* foram ravuconazol, itraconazol, HOC e EPL-BS967. HOC e EPL-BS967 não foram tóxicos para os macrófagos; o ravuconazol se mostrou tóxico para os macrófagos somente na concentração mais elevada (30 µM) e o itraconazol mostrou toxicidade na faixa



Ponteiras de laboratório

TABELA 2 - IC50 (µM) DOS COMPOSTOS QUE MOSTRARAM ATIVIDADE ANTILEISHMANIA E LISTA DE COMPOSTOS INEFICIENTES

<i>L. tropica</i>		<i>L. braziliensis</i>	
Medicamento	IC50 (µM)	Medicamento	IC50 (µM)
Ravuconazol	0.006543	Ravuconazol	0.004242
Itraconazol	0.009452	Itraconazol	0.03391
EPL-BS967	0.05981	HOC	0.443
HOC	0.5303	EPL-BS968	1.283
Clotrimazol	1.673	EPL-BS1247	5.194
Fex-sulfona	1.729	Butenafina hidrocloreídrica	6.108
Clofazimina	1.792	Mefloquina	6.376
Mefloquina	3.849	Fex-sulfona	6.72
EPL-BS1246	4.041	Clofazimina	8.409
Miconazol	4.676	Clotrimazol	8.875
Butenafina hidrocloreídrica	5.344	Miconazol	13.33
Terbinafina	9.241	Terbinafina	14.71
Cloroquina	9.544	Cloroquina	27.41
Fex-sulfóxido	13.1	Fex-sulfóxido	29.6

Compostos ineficientes: Artesunato, Econazol, Naftidina hidrocloreídrica, Bacitracina, Enoxacina, Nitazoxanida, Dicloridrato de Cetirizina, Eritromicina, Omeprazol, Ciclopirox olamina, Fex-inidazol, Pirazinamida, Cimetidina, Glibenclamida, Rifamicina, Ciprofloxacina, Griseofulvina, Sulfadiazina de Prata, Clindamicina hidrocloreídrica, Isoniazida, Tioconazol, Dapsona, Linezolid, Tolnaftato, DNDi 160412, Loratadina, Voriconazol, Doxiciclina, Metronidazol

de concentração de 30 - 0.04 µM.

Estudos adicionais *in vivo* realizados com ravuconazol em modelos animais infectados com *L. tropica*, *L. infantum*, *L. major*, *L. braziliensis* e *L. amazonensis* mostraram atividade variável.

De forma geral, a equipe de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) avaliou que os resultados obtidos nestes estudos não sustentavam o uso em estudos clínicos de nenhum dos medicamentos orais testados já usados em humanos. O ravuconazol, por exemplo, mostrou o melhor IC50 e IC90, no entanto, sua eficácia em modelo animal foi menor do que o esperado.

Itraconazol, o segundo medicamento mais potente no estudo *in vitro*, foi testado de maneira extensiva em humanos e sua eficácia é questionável. Considerando estes resultados, a abordagem "low-hanging fruit" de reposicionamento de medicamentos para a LC foi abandonada e a triagem de compostos para algumas cepas de *Leishmania* que causam LC foi incorporado dentro do escopo de descoberta de medicamentos para leishmaniose visceral.



PERSPECTIVAS OFERECIDAS POR NOVAS ENTIDADES QUÍMICAS ORALMENTE ATIVAS PARA O TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE



JEAN-YVES GILLON -
DNDI/ Genebra



Laboratório de síntese orgânica -
EPICHEM - Austrália

A leishmaniose é uma doença complexa que apresenta diversas manifestações clínicas, variando desde úlceras localizadas na pele (leishmaniose cutânea) até uma manifestação sistêmica fatal, caso o paciente não seja tratado (leishmaniose visceral, também conhecida como calazar). A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que uma a cada sete pessoas no mundo vivem em áreas endêmicas de leishmaniose, com 600.000 a um milhão de novos casos anuais¹.

Até recentemente a monoterapia com antimonial durante 20-30 dias constituía o pilar de tratamento. Entretanto, nos últimos 15 anos o desenvolvimento de uma formulação lipossomal de anfotericina B (AmBisome®), da paromomicina e da miltefosina (todos medicamentos reposicionados de outras indicações terapêuticas) contribuíram significativamente para melhorar o tratamento da leishmaniose em algumas áreas geográficas. Por exemplo, a implementação de dose única de Ambisome® para o tratamento da leishmaniose visceral no Sudeste Asiático foi uma ferramenta importante no contexto da campanha de eliminação.

A curto prazo, o objetivo da DNDI se focalizava na combinação de medicamentos para reduzir a duração do tratamento, mantendo a boa eficácia e melhorando o perfil de segurança. A combinação de paromomicina com miltefosina demonstrou ser altamente eficaz na Ásia, enquanto que o estibogluconato de sódio combinado com a paromomicina é atualmente o tratamento de primeira linha na África

Oriental. No entanto, as tentativas de desenvolver uma terapia de curta duração ou combinação de tratamentos com o AmBisome® na África Oriental não obtiveram sucesso devido a sua eficácia baixa e variável. Além disso, apesar da sua utilidade, todos estes medicamentos possuem limitações, incluindo toxicidade, tolerabilidade que ainda deixa a desejar, alto custo e, exceto a miltefosina que é de administração oral, todos requerem administração parenteral, ou seja, os pacientes de leishmaniose ainda necessitam de opções terapêuticas mais eficazes, mais seguras e convenientes.

Esforços e investimentos sem precedentes foram realizados nos últimos anos com o objetivo de aplicar métodos modernos, novas ferramentas e tecnologias na fase de descoberta de medicamentos para identificar novos compostos para a leishmaniose que sejam oralmente ativos, seguros e acessíveis. A triagem de bibliotecas de compostos baseado em ensaios *in vitro* possibilitou a identificação de alguns compostos leishmanicidas seletivos. A química medicinal permitiu então melhorar estas propriedades medicamentosas por meio de modificações específicas na estrutura química, mantendo a atividade leishmanicida. Atualmente, com a participação de vários grupos de pesquisa ao redor do mundo, incluindo companhias farmacêuticas, seis novos candidatos a medicamentos com mecanismo de ação inovador estarão disponíveis em breve, além de outras quatro diferentes classes químicas esperadas para um futuro próximo. Como o conhecimento acumulado ajuda a identificar candidatas a

medicamentos otimizados e diferenciados, estamos potencialmente diante a uma nova era na Pesquisa & Desenvolvimento (P&D) para leishmaniose. Esperamos assim disponibilizar para os pacientes novos tratamentos orais, efetivos, seguros e de curta duração.

Além disso, com a perspectiva de desenvolvimento de novos compostos orais apresentando mecanismos de ação inovador, as combinações de medicamentos poderão ser factíveis. Espera-se que a combinação de tratamentos contra *Leishmania* maximize os resultados do tratamento, minimizando as chances no desenvolvimento de resistência. Combinações de dois medicamentos parecem ser possíveis em termos de esforços em P&D, custos, segurança e formulação. Dois medicamentos associados por um período de tratamento de 14 dias ou menos deveriam demonstrar uma certa vantagem no perfil de risco/benefício em relação ao tratamento padrão. Este risco/benefício deverá ser traduzido em eficácia com maior segurança e tolerabilidade para os pacientes, incluindo crianças, um baixo risco de desenvolvimento de resistência ou de resistência cruzada entre eles ou com os tratamentos existentes, conveniência de dosagem, preços acessíveis e uma melhor aceitação pelos pacientes e pelos profissionais de saúde.

Espera-se que a combinação terapêutica baseada em novas entidades químicas melhore e simplifique o manejo atual dos casos de leishmaniose. Pontos-chave devem ser levados em consideração ao selecionar o par de medicamentos a ser combinado. Os fármacos a combinar devem possuir um baixo potencial no desenvolvimento de resistência cruzada o que pode acontecer quando eles possuem os mesmos alvos biológicos ou mecanismos comuns de transporte ativo. Nestes casos a combinação deve ser evitada. O desenvolvimento de resistência *in vitro* e o screening cruzado devem ser utilizados precocemente no processo de seleção, dado que as potenciais combinações podem desencadear diferentes mecanismos de resistência e ser ativas contra cepas resistentes a outros fármacos potencialmente associáveis.

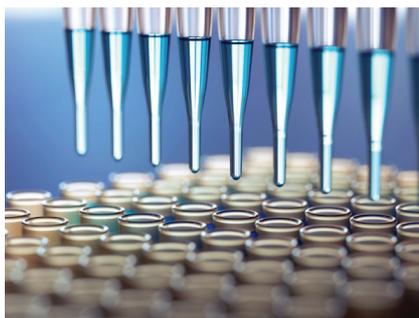
No que diz respeito a eficácia, os modelos *in vitro* utilizados para a triagem e identificação de compostos leishmanicidas podem dar evidências de sinergia, aditividade de atividade ou antagonismo dos compostos quando avaliados em pares. Entretanto, os modelos pré-clínicos *in vivo* podem ser ainda mais informativos. Ainda que nenhum modelo capture completamente a complexidade das formas clínicas da doença em humanos e apesar de todos os modelos apresentarem



inconvenientes, eles têm contribuído para uma melhor compreensão dos processos fisiopatológicos e da resposta do hospedeiro na infecção por *Leishmania*. Eles também foram fundamentais na seleção de candidatos pré-clínicos, baseada na redução da carga parasitária em macrófagos no baço, fígado e medula óssea. A integração de parâmetros farmacocinéticos nos modelos pré-clínicos também permite estabelecer a relação farmacocinética/farmacodinâmica com os resultados de atividade e segurança e a base lógica para a exposição desejada de fármacos em humanos. Os dados gerados em estes modelos pré-clínicos devem, no entanto, ser interpretados cuidadosamente uma vez que podem variar entre espécies e podem também ser diferentes em humanos. A ciência translacional pode

oferecer uma melhor compreensão das possíveis lacunas entre os modelos animais e a aplicação clínica no ser humano.

Paralelamente, o desenvolvimento de



Teste "checkerboard" para determinar a interação (sinergia, aditividade ou antagonismo) e potencial *in vitro* de dois compostos quando usados concorrentemente.

novos medicamentos e combinações dependerá dos resultados dos estudos de Fase I que proporcionarão dados de segurança, tolerabilidade e de farmacocinética em voluntários saudáveis. A análise de todos os dados pré-clínicos e clínicos de Fase I orientará a escolha da combinação a ser testada para eficácia e otimização da dose nos pacientes.

Com a expectativa de pelo menos 10 novos candidatos a medicamento de classes químicas distintas progredindo para a fase de desenvolvimento clínico, um novo tratamento oral, seguro e adaptado ao campo para a leishmaniose parece alcançável na próxima década.

Referência

¹ WHO | Leishmaniasis. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/>. (Acesso em março de 2018)

PERSPECTIVAS PARA MELHORAR O ACESSO A MILTEFOSINA

MADY BARBEITAS - DNDi América Latina,
SERGE SAGODIRA - DNDi Genebra



A miltefosina, como medicamento antileishmaniano, foi originalmente desenvolvido em parceria com a Aeterna Zentaris e o TDR (Programa Especial de Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais da OMS). Ela foi registrada na Índia em 2002 para o tratamento da leishmaniose visceral (LV). O fato da miltefosina ser o único medicamento oral disponível para o tratamento da LV e ser relativamente fácil de implementar nos sistemas de saúde pública vem chamando a atenção da comunidade científica para ampliar a sua recomendação para outras formas da doença. Em 2013 a Organização Pan-americana de Saúde (OPAS/OMS) também recomendou a miltefosina para o tratamento da leishmaniose cutânea (LC), particularmente para *L. guyanensis* e *L. panamensis*. Com base em ensaios clínicos recentes e em andamento, especialistas reconheceram o potencial da miltefosina para ser utilizada em combinação com outros tratamentos atualmente disponíveis, ou em casos de resistência aos antimoniais. Entretanto, o acesso a miltefosina tem sido limitado nos últimos anos pelo preço elevado, pela falta de registro nos países endêmicos e pelo fato que só existe um fabricante com certificação de qualidade.

A miltefosina foi desenvolvida por Aeterna Zentaris, mas logo seus direitos de venda e produção foram transferidos através de vários processos de aquisição. A miltefosina foi registrada sob o nome de Impavido® em 2014 na *Food and Drugs Administration* (FDA) para o tratamento da leishmaniose cutânea e visceral. Atualmente os direitos de comercialização do Impavido® pertencem a companhia chamada Knight Therapeutics, uma

empresa biotecnológica canadense. Antes de ser transferida a Knight Therapeutics, o Impavido® era comercializado por Paladin Labs, que havia firmado um acordo de fornecimento a preço preferencial com a OMS. Dado que o preço de venda da Knight Therapeutics é muito mais elevado que o da Paladin, torna-se necessário identificar fontes alternativas de produção da miltefosina.

Enquanto a OMS, Médicos sem Fronteira (MSF) e DNDi estão tentando negociar um preço preferencial com a Knight Therapeutics, a OMS lançou uma chamada para a produção de miltefosina. Paralelamente, a DNDi tem se esforçado em identificar companhias farmacêuticas na Ásia que pudessem estar interessadas em fabricar e prover o genérico do medicamento. O resultado desse exercício foi positivo, já que várias companhias demonstraram interesse em fabricar a miltefosina, apesar da falta de clareza em relação

às projeções de compra.

As indústrias de genéricos geralmente aceitam investir na fabricação de um novo produto quando há um retorno do investimento, entretanto, no caso da miltefosina, isso é difícil de avaliar. O problema está relacionado às reais possibilidades de venda, uma vez que a população de pacientes com LV é pequena e o uso de miltefosina para o tratamento da LC não está amplamente disseminado. Apesar desta incerteza, a DNDi conseguiu interessar várias companhias que estão comprometidas a entregar os primeiros lotes do produto para o registro nos seus respectivos países até final de 2018. Pelo menos duas companhias estão dispostas a submeter sua miltefosina ao procedimento de pré-qualificação da OMS e registrá-la amplamente em países endêmicos de LC e LV. Além disso, a DNDi está desenvolvendo um potencial modelo de projeção de demanda para a miltefosina.





LEISHMANIOSE CUTÂNEA NA ETIÓPIA - UMA ESPÉCIE ÚNICA, VETOR E RESERVATÓRIO

ERMIAS DIRO -
Universidade de Gondar, Etiópia
JOHAN VAN GRIENSVEN -
Instituto de Medicina Tropical,
Antuérpia, Bélgica



A Etiópia está localizada no Chifre da África e possui um planalto central que varia de 1200 a 2700 metros. Nas regiões fronteiriças também se encontram planícies quentes. Sua população é atualmente de 100 milhões de pessoas. A Etiópia é endêmica tanto para a leishmaniose visceral (LV) como para a leishmaniose cutânea (LC). Enquanto a LV se encontra nas planícies, a LC se restringe a regiões de altitude. Os relatos publicados sobre a LC remontam ao início do século XX quando soldados italianos sofreram com esta doença. Mais tarde foram descritas formas extensas de LC, inicialmente diagnosticadas como lepra lepromatosa. A doença existe provavelmente há muito mais tempo, já que existem nomes específicos nos dialetos locais na maioria das áreas endêmicas. Na língua amárica se denomina *Qunchr*.

Cerca de 30 milhões de pessoas estão em risco de LC na Etiópia, com uma estimativa de 20-50.000 casos anuais. Neste país a LC é causada por uma única espécie, a *L. aethiopica*. Exceto por um pequeno bolsão no Quênia, esta espécie foi somente encontrada na Etiópia nas áreas de altitude. A LC na Etiópia pode ser excepcionalmente causada por outras espécies (*L. major*, *L. tropica*, *L. donovani*). A doença é zoonótica tendo como principais reservatórios os damões ou híraxes. Dois tipos de híraxes foram incriminados: o hírax das rochas (rock hyrax - *Procapra habessinica*) e o hírax das árvores (tree hyrax - *Heterohyrax brucei*), [Figura 1]. Estes animais vivem geralmente em penhascos rochosos e são vistos com frequência perto de vilarejos em áreas endêmicas. Atualmente se desconhece se outros animais atuam como reservatório. Dois vetores foram incriminados: *P. longipes* e *P. pedifer*. Eles se encontram em cavernas e nos arredores de penhascos íngremes, geralmente em contato direto com os híraxes. Não se sabe atualmente onde os humanos se infectam. Alguns estudos indicaram que certamente a infecção acontece nos penhascos rochosos durante as atividades ao ar livre, outros estudos sugeriram que também poderia ocorrer uma transmissão peri-domiciliar. Esta informação é vital para as ações de controle da doença. Mais importante ainda são os indícios de que a LC está se espalhando para novas áreas, por exemplo em 2005 foi reportado um surto com prevalência de 5% em uma área situada a 150 km da capital, Addis Ababa. Entretanto não se sabe se este surto está relacionado à propagação do reservatório ou do vetor.

Existem três formas clínicas de LC na Etiópia: leishmaniose cutânea localizada (LCL), leishmaniose muco-cutânea (LM) e leishmaniose difusa (LD). A LCL é a manifestação mais frequente afetando crianças e jovens na maioria das regiões.

Curiosamente, mais da metade das lesões se apresenta no rosto, contribuindo a intensa estigmatização dos indivíduos afetados inclusive levando as crianças ao abandono escolar. Nos relatórios dos centros de saúde locais, a LM aparece como uma forma relativamente comum, contabilizando > de 40% dos casos de LC. Dado que um menor número de casos foi reportado nas enquetes epidemiológicas, se supõe que as apresentações clínicas dramáticas estejam relacionadas a esta porcentagem, além de que os poucos tratamentos disponíveis são frequentemente reservados aos casos mais severos.

Tipicamente as lesões mucosas aparecem junto com lesão (ões) de pele, e com muita frequência as lesões mucosas se estendem até a pele [Figura 2]. Possivelmente, alguns dos casos de LM ocorrem devido a picadas de flebotômios sobre ou perto da barreira mucosa (por exemplo, sobre os lábios), ou devido a uma lesão inicial na pele que se expandiu até a mucosa. Esta situação é diferente da América Latina onde se supõe que a LM resulta da disseminação hematogênica a partir de uma lesão de

pele e tipicamente a lesão mucosa ocorre após a lesão cutânea primária. Comparado a LCL a LM responde conhecidamente menos ao tratamento. A LD é a forma mais severa, levando em consideração que o desenvolvimento da doença é crônico e progressivo. Os pacientes com LD fracassam em mostrar uma resposta imunológica específica contra o parasita e apresentam lesões nodulares intensamente parasitadas e disseminadas por todo o corpo [Figura 3]. A resposta ao tratamento é frequentemente limitada, e mesmo se após a um longo período de tratamento se obtém um clareamento parasitológico, ainda assim os pacientes costumam ter recaídas. Somente poucos estudos tentaram compreender o que determina as manifestações clínicas. Enquanto as respostas imunológicas mostram uma clara diferença entre a LCL e a LD, não fica claro qual é a contribuição do parasita, da genética ou de outros fatores relacionados ao hospedeiro. Os estudos parasitológicos disponíveis não encontraram diferenças claras nas características do parasita em todo o espectro clínico da doença. No entanto, como a maioria dos estudos foram realizados há muitos anos, estes deveriam ser repetidos com as novas e mais potentes tecnologias a fim de refinar a caracterização parasitária.

Mesmo que exista atualmente um programa nacional para a LV na Etiópia, ainda falta um programa nacional que forneça tratamentos para LC. Entretanto, diretrizes nacionais de tratamento para a leishmaniose foram elaboradas e recomendam uma variedade de opções terapêuticas. O importante é que devido à falta de ensaios clínicos em LC causada por *L. aethiopica*, as diretrizes de tratamento estabelecem como prioridade o desenvolvimento de recomendações baseadas em evidências por meio de ensaios clínicos. As práticas atuais de tratamento para a LCL incluem a crioterapia, a termoterapia e injeções intralesionais de antimônio. Para os pacientes que necessitam de tratamento sistêmico, se administra antimoniais por via intramuscular. A experiência com a miltefosina se limita ao uso passivo através dos programas de LV. Embora os especialistas sugiram que o medicamento seja eficaz, é necessário avaliá-lo de forma apropriada.

De forma geral e apesar do fardo considerável da doença, a LC causada por *L. aethiopica* vem sendo ignorada pela comunidade científica e pelos formuladores de políticas de saúde pública. Mais pesquisa é necessária para obter evidências e ferramentas para um efetivo programa de controle da doença. Além de aprimorar o conhecimento sobre o vetor, o reservatório e a transmissão, é necessário desenvolver ferramentas mais adaptadas ao campo para o diagnóstico e tratamento.



Figura 1:
Híraxes são considerados como o reservatório da LC na Etiópia.



Figura 2: Um caso de leishmaniose muco-cutânea (LM).



Figura 3:
Um caso de leishmaniose cutânea difusa (LD).

CARTA DE CUIABÁ: RUMO A CRIAÇÃO DA PRIMEIRA ASSOCIAÇÃO DE PACIENTES DE LEISHMANIOSE?

MADY BARBEITAS -
DND/ América Latina



No dia 27 de agosto de 2017 a abertura do 53º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (MedTrop) em Cuiabá reuniu estudantes, professores, gestores, profissionais de saúde e um pequeno grupo que ouvia atentamente a cerimônia: os próprios pacientes afetados pelas doenças que ali seriam discutidas.

Abrir espaço para a voz dos pacientes em um evento primordialmente científico é uma iniciativa que vem desde a Reunião Anual das Plataformas de Pesquisa Clínica em Doença de Chagas e Leishmaniose (redeLEISH) e o 52º MedTrop em 2016. Conscientes de que para o enfrentamento das doenças tropicais é necessário incluir as necessidades dos pacientes na definição de pautas para a priorização da resposta a estas doenças, os coordenadores do 53º MedTrop concederam novamente um espaço na abertura do evento. Quem se pronunciou representando mais de 50 pacientes foi Moacir Antônio Zini, que está a mais de 20 anos tratando de leishmaniose em uma de suas formas mais agressivas, a cutânea difusa.

Mais que pacientes, eles se tornaram protagonistas e membros do Fórum Social Brasileiro de Enfrentamento de Doenças Infecciosas e Negligenciadas (Fórum) que integra representantes de associações e entidades organizadas por pessoas que convivem com leishmanioses, doença de Chagas, hanseníase, hepatites virais, HIV/AIDS, verminoses e outras tantas doenças infecciosas e negligenciadas. Em um contexto de remobilização social e resistência ao progressivo subfinanciamento do Sistema Único de Saúde, o Fórum nasceu na tentativa de unir forças para lutar contra a invisibilidade e o estigma de “doenças, que já poderiam ter sido eliminadas”, como afirma a Carta de Cuiabá - manifesto redigido pelo Fórum e pronunciado na abertura do Congresso por Moacir.

Uma das principais metas do Fórum é promover a educação, comunicação, empoderamento e desenvolvimento inclusivo de pessoas atingidas por doenças negligenciadas afim de orientá-las a lutar por seus direitos pressionando os dirigentes a ampliar o orçamento dedicado às políticas públicas de saúde. Entretanto, os desafios para concretizar esta meta são muitos e dos mais variados. O primeiro deles é relacionado a própria organização e formalização do Fórum. Como envolver de forma efetiva pessoas que estão dispersas em várias regiões do Brasil? Como traçar objetivos comuns para o Fórum se cada doença tem suas especificidades e prioridades? Com vários impasses e a falta de uma comissão organizadora para direcionar as ações, Moacir Zini decidiu

Abertura do 53º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (MedTrop): leitura da Carta de Cuiabá pelo paciente de leishmaniose cutânea difusa, Moacir Antônio Zini



aproveitar a repercussão do Fórum para articular a criação de uma associação de pessoas que vivem com leishmaniose no Estado do Mato Grosso, segundo estado do país com maior incidência de casos de leishmaniose tegumentar.¹

“**Nossa principal reivindicação é por novos tratamentos, por pesquisa e inovação nos medicamentos.**” – disse Moacir, ele reclamou que os remédios contra a leishmaniose são antigos e causam muitos efeitos colaterais, e informou que hoje toma uma medicação mais “adequada”, a miltefosina, mas que ainda não está disponível no país.



“Meu sonho é que todos possam ter melhores oportunidades de tratamento”.

Moacir Zini

Moacir uniu forças com o Movimento de Reintegração das Pessoas Atingidas pela Hanseníase (Morhan) e com a Federação dos Trabalhadores na Agricultura do Estado do Mato Grosso (FETAGRI-MT) e começou a fazer palestras de sensibilização nos assentamentos rurais para transmitir seu conhecimento e mobilizar mais pessoas pela causa. Em Campo Verde/MT, ele se reuniu com prefeito e secretário de saúde, deu entrevista em rádio e televisão e discursou para mais de 600 famílias, incluindo médicos e agentes de saúde.

Em companhia de sua esposa Thalita, Moacir frequentou a I Conferência Livre de Vigilância em Saúde que aconteceu em Palmas/TO. A conferência mobilizou todas as esferas de gestão em saúde, desde a Organização Mundial de Saúde (OMS) até as Secretarias Municipais (CONASEMS), para deliberar juntamente com a sociedade civil as diretrizes para a formulação da política nacional de vigilância em saúde e para fortalecer as ações de promoção e proteção à saúde. Segundo Thalita, o grande aprendizado da conferência foi perceber a

importância de trabalhar em conjunto com as secretarias de saúde. **“As associações de pacientes devem caminhar junto com as secretarias municipais participando e acompanhando os projetos sociais e a secretaria também deve ajudar na formação da associação.”**

O secretário de saúde Rogério Noro do município de Ipiranga do Norte/MT conta como conheceu Moacir e se envolveu com a leishmaniose: **“O Sr. Moacir é um dos militantes desse tema em nossa região e vem nos ajudando a articular diversas ações em parcerias com nossas unidades de Saúde municipais, como a sua participação na Campanha Municipal de prevenção às Hepatites. Saliento a importância da participação do sr. Moacir em tal evento, visando a divulgação de todas as ações realizadas pela secretaria e a importância de se prevenir contra a leishmaniose.”**

Mesmo com todos os esforços de Moacir e Thalita, um dos grandes desafios na leishmaniose é sensibilizar pessoas que apresentam as formas menos complicadas. Nas palavras do Moacir: **“têm uma feridinha tratam por 20-30 dias e saem curadas, ou seja, depois nem se lembra Wm que tiveram essa doença”.** Porém, os casos mais graves que apresentam recaídas, cicatrizes extensas ou deformações na face costumam ficar na memória devido ao enorme estigma e sofrimento que trazem à vida das pessoas. Entretanto, estes casos - leishmaniose cutânea difusa, disseminada ou mucosa - são mais raros e estão espalhados em todo o território nacional. Por isso mesmo, Moacir e Thalita preferiram começar pelo processo de formalização da associação. Conseguiram o apoio de um advogado, montaram uma diretoria e estão elaborando o seu estatuto. Uma vez criada a associação, eles poderão ter um acesso privilegiado a outras secretarias de saúde do estado e identificar mais facilmente os municípios com maior número de casos para promover ações de conscientização e recrutar mais membros.

Referências

¹Dados referentes ao ano de 2016 - SVS, Ministério da Saúde do Brasil.



1º MANIFESTO DE APOIO A PESQUISA EM LEISHMANIOSE MUCOSA

Contexto:

Lançado durante o 6º Congresso Mundial de Leishmaniose (World Leish 6) pelos membros da redeLEISH.

Objetivo:

- Sensibilizar as autoridades nacionais e a comunidade científica sobre o grave problema da leishmaniose mucosa na esperança de que mais recursos sejam destinados à pesquisa para esta forma clínica.
- Buscar apoio no desenvolvimento de projetos clínicos coordenados para geração de evidências robustas.

Alcance:

- 143 assinaturas coletadas.
- Priorização da Leishmaniose Mucosa na rede e estímulo para a realização de um ensaio clínico multicêntrico no Brasil.

Divulgação:

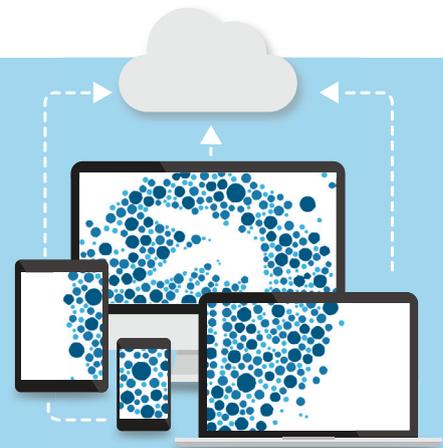
- Eventos científicos (WorldLeish 6, MedTrop 2017, Fórum de pacientes)
- Online via Webforum (<https://www.abaixoassinado.org/abaixoassinados/37330>)
- Publicação científica (Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical - Edição jan/fev 2018) - <http://www.scielo.br/>

Webforum redeLEISH

Rede virtual de pesquisadores em leishmanioses

CONECTE-SE:

<http://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 e Marina Boni

Edição:

Mady Barbeitas

Produção:

Mady Barbeitas e Marcela Dobarro

Desenho gráfico:

Bruno Silva e Charles Savry

Tradução e revisão:

Joelle Rode, Mady Barbeitas, Marcela Dobarro e Marina Boni

Créditos das fotos:

Byron Arana, EPICHEM, Ermias Diro, Fábio Nascimento, Johan van Griensven, Marina Boni e Walter Britto

DNDi

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

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

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

APOIO:



Ministério da
Saúde

