

# RUMO A UMA NOVA GERAÇÃO DE TRATAMENTOS PARA AS LEISHMANIOSES



Novas parcerias e  
estratégias de P&D

**DNDi**

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



Ana Marilus Reyes recebe tratamento no Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, Hospital Cayetano Heredia, em Lima, Peru.

**As leishmanioses representam uma ameaça para aproximadamente um bilhão de pessoas em todo o mundo. Desenvolver tratamentos de nova geração para uma enfermidade tão complexa é uma das prioridades da DNDi.**

Causada por mais de 20 espécies diferentes do parasita *Leishmania*, as leishmanioses podem se manifestar nas formas visceral, cutânea, mucocutânea e dérmica pós-calazar. Estima-se entre 700.000 e 1 milhão o número de novos casos a cada ano, levando entre 20.000 e 30.000 pessoas à morte e outras tantas ao estigma social por conta de cicatrizes e deformidades.<sup>1</sup>

Combater as leishmanioses pode ser difícil, pois depende de fatores como a forma da doença, a espécie do parasita, a localização geográfica e a presença de infecções coexistentes. Os tratamentos atuais são longos, tóxicos, caros e não estão adaptados aos contextos dos pacientes. Sua eficácia também pode variar segundo a região.

**Os tratamentos atuais são longos, tóxicos, caros e não estão adaptados aos contextos dos pacientes.**

A iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas (DNDi) trabalha para desenvolver tratamentos que sejam seguros, eficazes, baratos e de curta duração para todos os tipos de leishmaniose, com o intuito de melhorar a qualidade de vida das pessoas afetadas por essa doença negligenciada em todo o mundo.

<sup>1</sup> WHO (2018). Fact sheet: leishmaniasis. Março 2018. Disponível em inglês em: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>

## FATOS SOBRE AS LEISHMANIOSES



A estratégia de pesquisa e desenvolvimento da DNDi para as leishmanioses é definida pelas necessidades ainda não atendidas dos pacientes e segue uma abordagem dupla: uma de curto prazo para otimizar medicamentos existentes e atender a necessidades imediatas, e uma de longo prazo para desenvolver novas entidades químicas (NEQs) que sejam eficazes, acessíveis, de via oral e de curta duração, visando ao controle sustentável ou à eliminação desta doença negligenciada.

**Embora a década passada tenha mostrado avanços no tratamento, diagnóstico e prevenção da leishmaniose, especialmente no sul da Ásia, mais pesquisas são necessárias para mantê-los e expandir os esforços a outras partes do mundo.**

O relatório *Acelerando o trabalho para superar o impacto global das doenças tropicais negligenciadas: um roteiro para a implementação*, publicado pela OMS em 2012<sup>2</sup> e ratificado pela *Declaração de Londres*<sup>3</sup> do mesmo ano, tem por meta a eliminação da leishmaniose visceral como problema de saúde pública no sul da Ásia (Índia,

Bangladesh e Nepal) até o fim de 2020. Embora a década passada tenha mostrado avanços no tratamento, diagnóstico e prevenção da leishmaniose, especialmente no sul da Ásia, mais pesquisas são necessárias para mantê-los e expandir os esforços a outras partes do mundo, como América Latina e África Oriental.

Para isso, e em conformidade com sua estratégia de longo prazo, a DNDi está avançando na identificação de novos compostos químicos e estabelecendo parcerias com a indústria farmacêutica, empresas de biotecnologia, instituições acadêmicas e outros segmentos para desenvolvimento de produtos (PDPs). Com base em alguns compostos promissores, esperamos que nos próximos anos sejam introduzidos novos tratamentos para as leishmanioses e que atendam às necessidades dos pacientes.

Enquanto isso, a DNDi trabalha com pesquisadores de organizações parceiras para tentar responder questões científicas como, por exemplo, o papel que a leishmaniose dérmica pós-calazar e o casos assintomáticos desempenham como “reservatórios” para a transmissão do parasita que causa a leishmaniose visceral, comprometendo os esforços para o controle e a eliminação da doença. Além disso, ao apoiar plataformas regionais para a pesquisa da doença, a DNDi cria e consolida a capacidade de pesquisa clínica em países endêmicos.

<sup>2</sup> WHO/OMS (2012). Accelerating work to overcome the global impact of neglected tropical diseases – A roadmap for implementation. Disponível em inglês em: [http://unitingtocombatntds.org/wp-content/uploads/2017/11/who\\_ntd\\_roadmap.pdf](http://unitingtocombatntds.org/wp-content/uploads/2017/11/who_ntd_roadmap.pdf)

<sup>3</sup> Em 30 de janeiro de 2012, companhias farmacêuticas, doadores, países onde as doenças tropicais são endêmicas e organizações não governamentais se reuniram para assinar a *Declaração de Londres sobre Doenças Tropicais Negligenciadas*. Juntos, comprometeram-se a controlar, eliminar ou erradicar 10 doenças até 2020 e a melhorar as vidas de mais de 1 bilhão de pessoas. Disponível em inglês em: [https://unitingtocombatntds.org/wp-content/uploads/2017/11/london\\_declaration\\_on\\_ntds.pdf](https://unitingtocombatntds.org/wp-content/uploads/2017/11/london_declaration_on_ntds.pdf)

# Uma doença global multifacetada

## Respostas aos tratamentos variam de acordo com a região

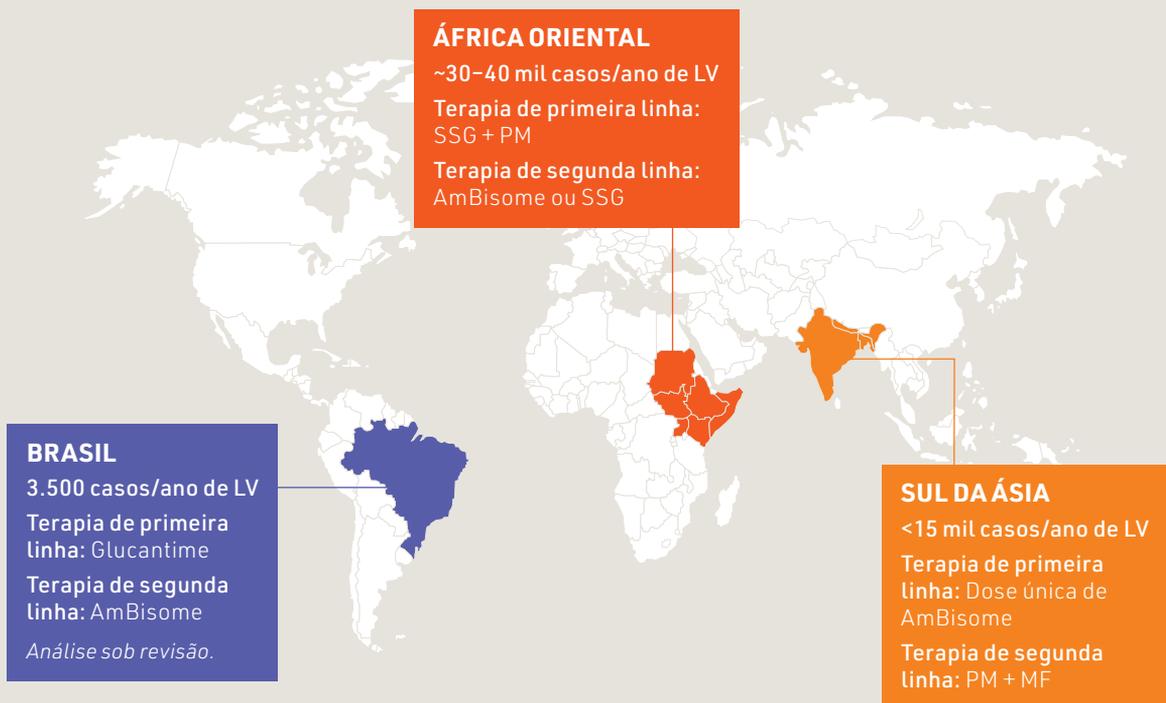
As leishmanioses ainda são endêmicas em 98 países de regiões tropicais e subtropicais, incluindo América Latina, África e sul da Ásia. A doença está fortemente associada à pobreza, mas também a mudanças ambientais como desmatamento, sistemas de irrigação e construção de represas.

A transmissão ocorre pela picada do mosquito-palha, após ele entrar em contato com reservatórios infectados pelo parasita *Leishmania*.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, as regiões endêmicas vêm em forte expansão nos últimos anos. Apesar disso, os tratamentos para as leishmanioses permanecem longos, tóxicos, caros e distantes das realidades dos pacientes.

A doença está fortemente associada à pobreza, mas também a mudanças ambientais como desmatamento, sistemas de irrigação e construção de represas.

### REGIMES DE TRATAMENTO RECOMENDADOS NO MUNDO PARA A LEISHMANIOSE VISCERAL



## LEISHMANIOSE VISCERAL: FATAL SE NÃO FOR TRATADA

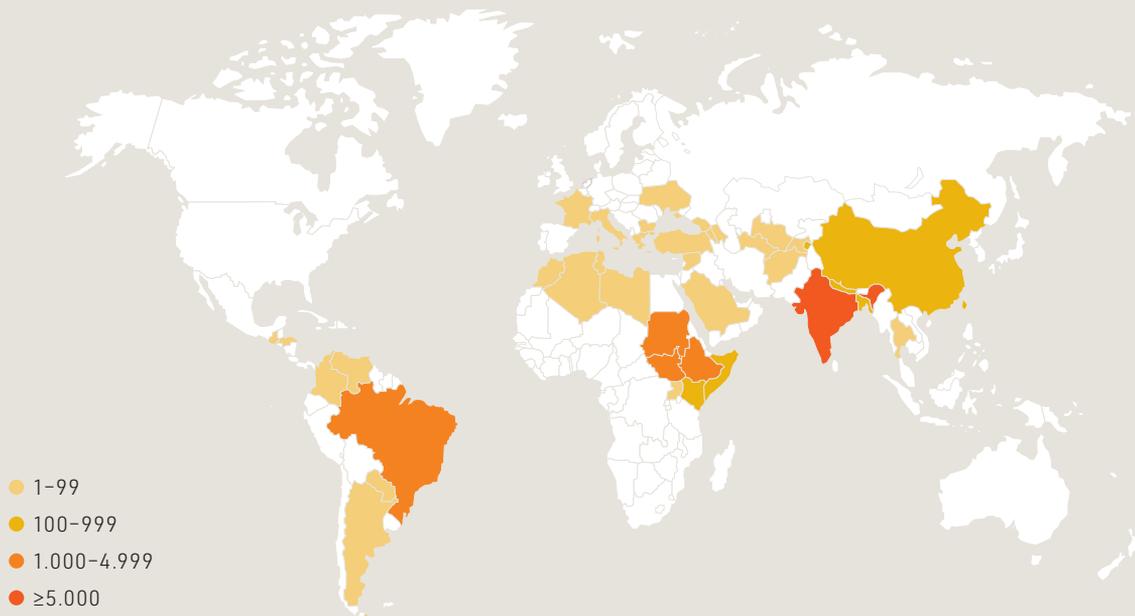
A leishmaniose visceral (LV), também chamada de calazar, pode levar à morte caso não seja adequadamente tratada. A doença tipicamente causa febre, perda de peso, aumento do baço e do fígado e anemia. Os casos de LV são muitas vezes confundidos com malária.

Até recentemente, os antimoniais pentavalentes, como o estibogluconato de sódio (SSG) e o antimoniato de meglumina (MA), eram os fármacos

usados no tratamento, apesar da alta toxicidade cardíaca, hepática e renal. Novos medicamentos foram desenvolvidos na década passada, como a anfotericina B lipossomal (AmBisome), a miltefosina (MF), de uso oral, e a paromomicina injetável (PM), proporcionando melhores opções de tratamento. Ainda assim, até mesmo as opções mais recentes de tratamento estão longe do ideal, por serem muito longas, tóxicas e/ou caras.



### DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DE NOVOS CASOS DE LEISHMANIOSE VISCERAL EM 2016<sup>6</sup>



4 WHO/OMS (2017), *Unveiling the neglect of leishmaniasis*. Disponível em inglês em: [http://www.who.int/leishmaniasis/Unveiling\\_the\\_neglect\\_of\\_leishmaniasis\\_infographic.pdf?ua=1](http://www.who.int/leishmaniasis/Unveiling_the_neglect_of_leishmaniasis_infographic.pdf?ua=1)

5 Burza S, Croft SL, Boelaert M (2018). *Leishmaniasis*. Seminário. *Lancet*. 2018;392:951-70. Disponível em inglês em: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2818%2931204-2>

6 WHO/OMS (2018). *Weekly Epidemiological Record*, no 40, 5 out. 2018. Disponível em inglês em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275333/WER9340.pdf?ua=1>

## LEISHMANIOSE DÉRMICA PÓS-CALAZAR: A DOENÇA CONTRA-ATACA

A leishmaniose dérmica pós-calazar (PKDL, na sigla em inglês) é uma complicação não letal da LV que tem sido negligenciada clínica e epidemiologicamente, em parte porque muitas das pessoas afetadas não procuram tratamento em razão das dificuldades em se reconhecer e diagnosticar a doença. A PKDL pode se desenvolver meses ou anos após a conclusão do tratamento da LV e causar desfiguração severa, uma vez que o sintoma característico é a erupção cutânea, geralmente no rosto, que pode durar meses ou anos.

A PKDL é mais comum na África Oriental (principalmente no Sudão) e na Ásia, embora varie em termos epidemiológicos e clínicos em cada região. Diferente da LC, a PKDL não é letal. No entanto, se não for tratada, a PKDL pode se tornar um "reservatório" da infecção transmitindo parasitas para o mosquito-palha que pica indivíduos afetados e assim comprometendo os esforços de eliminação da doença, especialmente no sul da Ásia. Por essa razão, o diagnóstico e tratamento da PKDL pode ser importante tanto para o manejo de casos individuais quanto para prevenir surtos de LV.

Os pacientes com PKDL são tratados com os mesmos medicamentos anti-leishmaniose usados em pacientes com LV, mas a duração do tratamento é mais longa. No Sudão, por exemplo, a prática atual é o tratamento com antimoniais pentavalentes (SSG) por um período de 40 a 60 dias ou até mais, administrados por via parenteral uma vez ao dia em ambiente hospitalar.



Quando Ruby Devi, de 20 anos, se mudou com o marido do estado mais pobre da Índia, Bihar, para Déli, acreditava que sua batalha com a LV havia terminado. Ela havia contraído a doença e sofrido com febre e perda de peso, mas recebeu tratamento que lhe salvou a vida e a curou. Dois anos depois, já morando na capital, ela engravidou e começou a perceber erupções cutâneas e manchas no rosto que não melhoravam. Quando as erupções se espalharam pelo corpo todo, Ruby foi ao médico e foi diagnosticada com LDPC, um problema de pele que pode aparecer alguns meses ou até mesmo anos após a conclusão satisfatória do tratamento pelo calazar. No caso de Ruby, a leishmaniose contra-atacou.



<sup>7</sup> WHO/OMS (2012). *Post-kala-azar dermal leishmaniasis: a manual for case management and control*. Relatório de uma reunião consultiva da OMS, Calcutá, Índia, 2-3 de julho de 2012. Disponível em inglês em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/78608/9789241505215\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/78608/9789241505215_eng.pdf?sequence=1)

“

Eu sentia vergonha e não tinha vontade de sair de casa. As pessoas à minha volta riam de mim com sarcasmo e às vezes ódio. Eu me sentia humilhada por causa das cicatrizes no rosto.”

Ruby Devi, paciente diagnosticada com LDPC quando estava grávida de sete meses, em Nova Déli, Índia.



## HIV/LV: NEGLIGÊNCIA EM DOSE DUPLA

A leishmaniose visceral mostrou ser uma infecção oportunista associada ao HIV, e a interação entre as duas doenças é uma grave ameaça ao controle da LV. As pessoas que vivem com HIV são mais suscetíveis a contrair a LV, seja por serem portadores assintomáticos de uma infecção por *Leishmania* que se torna

sintomática ou seja por causa de uma nova infecção de LV. A infecção por LV pode acelerar o desencadeamento da AIDS. Outra preocupação é com os pacientes coinfetados por HIV/LV, que têm níveis muito elevados de parasitas *Leishmania* e podem ter um papel importante na perpetuação da LV.

Os pacientes com HIV/LV requerem cuidados especiais, uma vez que não respondem bem ao tratamento padrão para a LV e correm um maior risco de morte. O tratamento atual da LV para portadores do vírus HIV é a anfotericina B lipossomal (AmBisome), administrada em uma dosagem mais alta do que o normal.

HIV/LV



x100-  
2.320

O risco de desenvolver a LV ativa é de 100 a 2.320 vezes maior em portadores do HIV<sup>8</sup>



35 países relataram casos de coinfeção de HIV/LV



15-30% dos casos de LV na Etiópia ocorrem em portadores do HIV<sup>9</sup>

<sup>8</sup> WHO/OMS (sem data). *Leishmaniasis and HIV coinfection*. Disponível em inglês em: [http://www.who.int/leishmaniasis/burden/hiv\\_coinfection/burden\\_hiv\\_coinfection/en/](http://www.who.int/leishmaniasis/burden/hiv_coinfection/burden_hiv_coinfection/en/)

<sup>9</sup> *Id.*

## LEISHMANIOSE CUTÂNEA: NEGLIGÊNCIA E ESTIGMA

A leishmaniose cutânea (LC) é a forma mais comum de leishmaniose, porém recebe pouca atenção da saúde pública e dos organismos de P&D. A doença se caracteriza por lesões na pele que, em suas formas mais complicadas, se tornam crônicas e podem causar estigma social e perdas econômicas significativas.

A leishmaniose mucocutânea (LMC) é considerada uma subcategoria da LC e pode ocorrer meses ou até mesmo anos após a cicatrização das ulcerações na pele. As lesões podem causar a destruição parcial ou total das membranas mucosas do nariz, boca e cavidades da garganta, além dos tecidos ao redor, ocasionando estigma social. A LMC nunca se cura espontaneamente e precisa ser tratada.

Os antimoniais pentavalentes, seja o SSG ou o MA, são o tratamento mais recomendado e utilizado com mais frequência em todo o mundo, e têm sido os mais indicados há mais de seis décadas, apesar de sua toxicidade. A baixa taxa de adesão ao tratamento não surpreende, em vista dos eventos adversos e da baixa tolerância. Estes medicamentos são contraindicados para grávidas e lactantes, pacientes com problemas cardíacos, renais ou hepáticos e pacientes com imunossupressão. A eficácia dos antimoniais varia de 50% a 90% dependendo da região e da espécie do parasita, da gravidade da doença e do estado imunológico do paciente.

CL

**600.000-1m**



A LC afeta de 600 mil a 1 milhão de pessoas por ano<sup>10</sup>

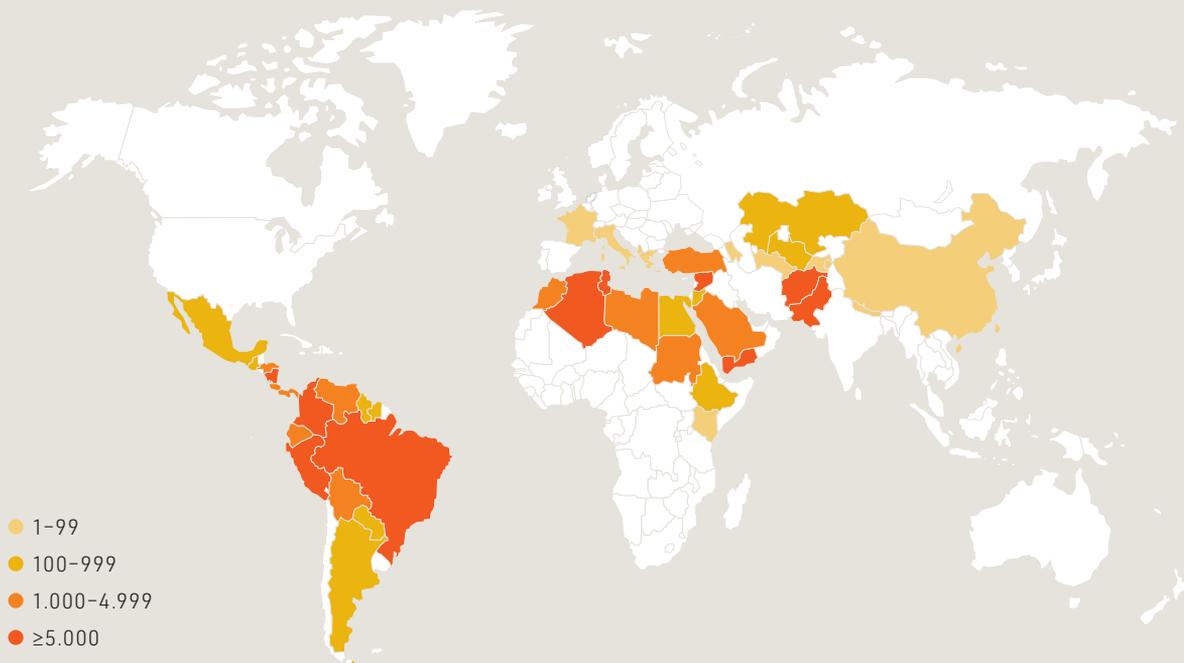
---



Afganistão  
Argélia  
Brasil  
Colômbia  
Irã  
Síria

Até 70% dos casos no mundo ocorrem em apenas seis países

### DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DE NOVOS CASOS DE LEISHMANIOSE CUTÂNEA EM 2016<sup>11</sup>



<sup>10</sup> Op. cit. 1

<sup>11</sup> Op. cit. 8

Fotografia: Vinicius Berger



Valdoberto Oliveira encontra-se em tratamento no centro de referência de Corte de Pedra, região endêmica situada ao sul da Bahia (Brasil). Ele contraiu leishmaniose cutânea difusa, um tipo raro da doença relacionado à inatividade do sistema imunológico. Embora seja paciente desde 2015, algumas feridas ainda não estão completamente cicatrizadas.

O estigma, para Valdoberto, dói tanto quanto os ferimentos no nariz e nos braços. Algumas pessoas já o chamaram de morto-vivo e as crianças se assustam quando veem seu rosto. Durante o tratamento, ele teve receio de pegar o próprio filho no colo por conta das lesões.

Valdoberto acredita que o melhor tratamento para as leishmanioses seria aquele que eliminasse a doença de uma vez, poupando os pacientes dos inúmeros ciclos terapêuticos. Os efeitos colaterais dos medicamentos o afastaram do trabalho, e fizeram sua esposa também interromper a rotina profissional para dedicar-se unicamente aos seus cuidados.

À época do diagnóstico da leishmaniose, Valdoberto estava prestes a reformar sua casa. Após iniciar o tratamento contra a doença, viu que isso não seria possível. Sua mãe e a comunidade, então, uniram esforços para construir um novo lar para toda a família.

# A estratégia da DNDi

A busca por medicamentos orais e de curta duração que sejam seguros, eficazes, acessíveis e adequados ao contexto

**Estratégia de longo prazo:** Desenvolver, em colaboração com a indústria farmacêutica e biotecnológica, entidades acadêmicas e outros PDPs, novas combinações de tratamentos orais, adequadas ao contexto dos pacientes, a partir de novas entidades químicas.

**Estratégia de curto prazo:** Aprimorar os tratamentos atuais combinando opções terapêuticas existentes, assegurando acessibilidade e reduzindo a duração dos tratamentos, a carga que representam para os sistemas de saúde e os pacientes e o risco de resistência ao medicamentos.



Triagem	"Hit to lead"	Otimização de líderes	Pré-clínico	Fase I	Fase IIa/PoC	Fase IIb/III	Registro	Acesso
Triagem	Leish H2L - Booster H2L - Daiichi-Sankyo LH2L	DNDI-5421 DNDI-5610 - Amino-pirazol - CGH LV Série 1 - Série Leish L205	DNDI-6148 - DNDI-0690 - DNDI-5561 - GSK 3186899 DDD 853661 - GSK 3494245 DDD 1305143 - CpG-D35 (LC)			Novos tratamentos para HIV/LV - Novos tratamentos para PKDL - Combo MF/PM para a África		SSG&PM África - Novos tratamentos para LV na Ásia
					Nova combinação para LC		Novos tratamentos para LV na América Latina	

Os objetivos da DNDi para as leishmanioses são o desenvolvimento de uma nova geração de tratamentos para LV, LC, PKDL e HIV/LV e a criação de plataformas e consórcios de pesquisa regionais bem-sucedidos que facilitem estudos clínicos e ampliem a capacidade de pesquisa em países endêmicos. Para isso, a DNDi emprega uma estratégia dupla (veja a tabela acima).

A DNDi desenvolveu um diverso portfólio para as leishmanioses, totalizando 21 projetos em andamento para as várias formas da doença em todos os estágios de desenvolvimento de fármacos, sendo 19 deles dedicados à LV.

Para soluções de tratamento de curto prazo, o ciclo final de estudos para avaliar tratamentos combinados com medicamentos existentes está em andamento para LV, LC, HIV/LV e PKDL.

Em relação ao desenvolvimento de novos medicamentos, o portfólio abrange, nos estágios iniciais de desenvolvimento, vários candidatos de diversas classes químicas e com diferentes mecanismos de ação. Quatro compostos novos estão prestes a iniciar estudos em seres humanos, e encontra-se em desenvolvimento pré-clínico um imomodulador, nova abordagem terapêutica para LC.

## ESTRATÉGIA DE CURTO PRAZO: APRIMORAR TRATAMENTOS COM MEDICAMENTOS EXISTENTES

Na última década, a estratégia de curto prazo da DNDi para as leishmanioses se concentrou no aprimoramento da eficácia e segurança dos tratamentos existentes seja em monoterapia seja em combinação, reduzindo os regimes de administração a poucas doses ou mesmo a dose única. O resultado foi o desenvolvimento de novos regimes de tratamento para a LV que foram incorporados pela OMS e nas guias nacionais de recomendações.

A expectativa é que, entre 2020 e 2021, todos os estudos abaixo sobre novos regimes de tratamento com medicamentos existentes sejam concluídos – e a esperança é que se traduzam em mudanças nas políticas nacionais de recomendação de tratamentos.

**2010** | A DNDi disponibiliza a terapia combinada para tratar a LV na **África** com estibogluconato sódico e paromomicina (SSG&PM)



**2014** | A DNDi disponibiliza a anfotericina B lipossomal (AmBisome) em dose única e a miltefosina-paromomicina (MF-PM) para tratamento da LV na **Ásia**



### LV

Um estudo clínico de Fase III para testar uma nova terapia combinada de MF-MP em pacientes pediátricos e adultos está em andamento na Etiópia, Quênia, Sudão e Uganda.

Este estudo também avalia ferramentas para diagnóstico e é conduzido no contexto do novo Consórcio AfriKADIA ([www.afrikadia.org](http://www.afrikadia.org)), com 10 membros, financiado pela Parceria entre a Europa e os Países em Desenvolvimento para a Realização de Ensaios Clínicos (EDCTP, na sigla em inglês) – parte do programa EDCTP2, apoiado pela União Europeia nos termos do Horizonte 2020, seu Programa-Quadro de Investigação e Inovação.

Em 2011, um estudo de fase IV financiado pelo Ministério da Saúde do Brasil avaliou a eficácia e segurança do desoxicolato de anfotericina B, do AmBisome e de uma combinação de AmBisome e glucantime em comparação com o Glucantime em monoterapia, o tratamento de primeira linha para LV. As diretrizes nacionais do Brasil para a LV foram revisadas em 2013 com base em dados de uma análise interna de segurança gerados por este estudo, com o AmBisome substituindo o desoxicolato de anfotericina B como tratamento de segunda linha, apesar de o glucantime ter permanecido como tratamento de primeira linha. O Ministério da Saúde está avaliando a adoção do AmBisome como o tratamento de primeira linha para a LV no Brasil.

### HIV/LV

O desenvolvimento de um tratamento aprimorado para HIV/LV está em progresso, e um ensaio clínico de Fase III de avaliando um tratamento combinado de AmBisome e MF tem apresentado resultados promissores.

Os resultados de um estudo de Fase III foram apresentados a autoridades da Etiópia e da OMS em Adis Abeba, na Etiópia, em junho e dezembro de 2017, para promover a combinação de AmBisome e MF como um tratamento de primeira linha mais eficaz para pacientes coinfetados por HIV/LV, usando um ou dois ciclos terapêuticos. Um artigo científico publicado no final de 2018 abriu um debate com outras partes interessadas para apoiar novas recomendações para o tratamento de LV em portadores de HIV.

Na Índia, a DNDi está apoiando um estudo de Fase III patrocinado pelo MSF e iniciado em 2017 para avaliar a monoterapia com AmBisome e a terapia combinada de AmBisome e MF para a coinfeção de HIV/LV no Rajendra Memorial Research Institute, em Bihar. A seleção dos 150 pacientes foi finalizada e os resultados informarão o plano nacional para a eliminação do calazar na Índia.

### LDPC

Dois estudos de Fase II estão testando AmBisome em monoterapia e uma combinação de AmBisome e MF na Índia e em Bangladesh, e combinações de AmBisome com MF e de MF-PM no Sudão.

Dois estudos em Bangladesh e no Sudão têm por objetivo determinar a infectividade das formas macular e nodular da PKDL para os mosquitos-palha, a infectividade em relação à duração do acometimento pelo PKDL e a quantificação da carga parasitária capaz de infectar o mosquito-palha. Estes dados ajudarão a determinar se pacientes com PKDL contribuem para manter a transmissão interepidêmica da LV. Caso isto se confirme, o tratamento precoce dos pacientes com PKDL seria um elemento crucial de qualquer estratégia de saúde pública para a eliminação da LV.

### LC

Um ensaio clínico de Fase II avaliando uma combinação de abordagens terapêuticas (termoterapia e tratamento oral) foi finalizado no Peru e na Colômbia.

No caso da LC não complicada, a combinação de uma única sessão de termoterapia a 50°C por 30 segundos com um ciclo de três semanas de MF oral está sendo testada para determinar se ela aumentaria a eficácia e reduziria a duração e a taxa de eventos adversos que ocorrem durante os tratamentos.

## ESTRATÉGIA DE LONGO PRAZO: DESENVOLVIMENTO DE NOVAS COMBINAÇÕES DE TRATAMENTOS ORAIS, ADAPTADOS AO CONTEXTO DOS PACIENTES, COM NOVAS ENTIDADES QUÍMICAS

Mesmo que novos tratamentos oriundos da estratégia de curto prazo da DNDi tenham trazido melhorias quando comparados à monoterapia com antimoniais pentavalentes, o ideal é que os novos tratamentos sejam mais seguros, mais eficazes, mais acessíveis e sejam terapias combinadas de uso oral mais rápidas e fáceis de se usar em lugares remotos e de difícil acesso. Para atender a essa

necessidade, a DNDi definiu as características de um tratamento ideal em seu perfil de produto-alvo (TPP, na sigla em inglês) e desenvolveu uma estratégia de longo prazo baseada na descoberta e desenvolvimento de entidades químicas inteiramente novas (NEQs).

O objetivo subjacente da estratégia de longo prazo da DNDi é contribuir para a eliminação sustentável da

LV no sul da Ásia (veja p. 9) e o seu controle na África Oriental e na América Latina, além do controle da LC. A estratégia apoia o plano da OMS para a eliminação da LV, o qual aponta a criação de parcerias, ensaios clínicos e pesquisa operacional como três das cinco estratégias chave para alcançar os objetivos de eliminação da LV, e os objetivos da OMS de detectar e tratar pacientes com LC.

“  
O que a gente  
mais precisa  
é de novos  
tratamentos,  
pesquisas e  
inovações em  
medicamentos.”

Moacir Zini vive em Ipiranga do Norte, cidade do Mato Grosso, Brasil. É paciente de LC há 27 anos e já passou por inúmeros tratamentos. A toxicidade dos medicamentos o levou a um ataque cardíaco e a perder um rim. Pai de dois filhos, Moacir ainda convive com as recaídas da doença.



Fotografia: Mariana Abdalla/DNDi

## **UM PORTFOLIO DE NOVOS COMPOSTOS SEM PRECEDENTES**

Os esforços recentes da DNDi para desenvolver tratamentos modernos para a leishmaniose através de sua cadeia de desenvolvimento estão dando frutos.

A DNDi e seus parceiros (GlaxoSmithKline (GSK), Drug Discovery Unit (DDU) e Wellcome Centre for Anti-Infectives Research da Universidade de Dundee, Novartis, Pfizer, Takeda e Celgene) montaram um portfólio sem precedentes, com dez novas classes químicas (quatro séries líderes, quatro candidatos pré-clínicos e dois candidatos clínicos) com diferentes mecanismos de ação contra os parasitas *Leishmania*.

Esta cadeia de desenvolvimento oferece uma base sólida para que se avance com uma ou mais novas terapias orais para a leishmaniose visceral e cutânea, além de opções de reserva para enfrentar as taxas de insucesso no desenvolvimento de fármacos.

Em 2017, um novo composto da classe aminopirazol, DNDI-5561, desenvolvido com a Takeda, foi

nominado como candidato pré-clínico. Além disso, a GSK, a DDU da Universidade de Dundee e a DNDi fecharam um acordo para o desenvolvimento pré-clínico de dois compostos desenvolvidos pela colaboração DDU-GSK: um inibidor de CRK12, DDD53651/ GSK3186899, e um da classe de inibidores de protease, DDD01305143/ GSK3494245.

Essa colaboração se baseia no relacionamento bilateral prévio e bem-sucedido entre as três organizações e permitirá o priorizar o processo de desenvolvimento das séries mais promissoras, compartilhar expertise e agregar recursos de modo a maximizar a produtividade e evitar a redundância de esforços.

Dois outros compostos das classes oxaborol e nitroimidazol, respectivamente – DNDI-6148 (desenvolvido pela DNDi com base em uma molécula “hit” da Anacor, atualmente Pfizer) e DNDI-0690 (desenvolvido pela DNDi após sua descoberta em colaboração com

a Universidade de Auckland) – completaram o desenvolvimento pré-clínico e iniciaram os estudos clínicos de Fase I em 2018, tendo potencial para serem candidatos tanto para a leishmaniose visceral quanto para a cutânea.

Especificamente para o caso da LC, uma das estratégias de longo prazo da DNDi se baseia em uma abordagem terapêutica inédita. O objetivo é testar a hipótese de que o uso isolado da quimioterapia não elimina 100% dos parasitas e que o estímulo do sistema imunológico inato por um novo medicamento o levará a eliminar os parasitas remanescentes nos pacientes com lesões extensas ou múltiplas.

Essa abordagem é diferente das recomendações atuais para o tratamento da LC e pode representar um avanço importante sobre as monoterapias ou terapias combinadas atuais que somente atacam o parasita. O CpG-D35 é o imunomodulador que se espera que alcance a Fase I até o início de 2020.



Fotografia: Paul Kamau/DNDi

# Abordagens colaborativas são a chave para o desenvolvimento de medicamentos

## Acesso aberto e *Drug Discovery*

O modelo da DNDi é baseado em parcerias e colaborações em todas as fases da pesquisa e desenvolvimento de medicamentos. Nos estágios preliminares de descoberta de fármacos, da triagem de moléculas à seleção e otimização de compostos líderes, este trabalho colaborativo ocorre através de parcerias chave e consórcios para a descoberta de medicamentos. A

DNDi trabalha com consórcios de desenvolvimento de medicamentos em "*hit to lead*" e otimização de compostos líderes para a LV com parceiros na Austrália, Brasil, Canadá, China, Europa, Índia, Japão, Coreia e EUA.

A DNDi explora, desde 2015, abordagens abertas para inovação na descoberta de medicamentos, colaborando com diversos

parceiros sem as restrições impostas pelo sistema de propriedade intelectual.

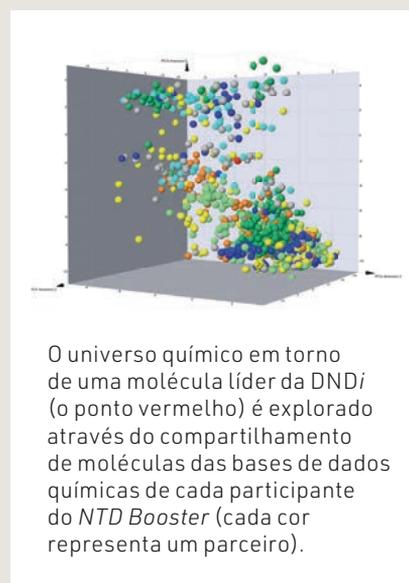
As abordagens abertas para inovação variam do trabalho com laboratórios universitários à participação em uma comunidade farmacêutica aberta (*Open Pharma*), a qual dá apoio à otimização de compostos com potencial de se tornarem medicamentos.

## NTD DRUG DISCOVERY BOOSTER: ACELERANDO A DESCOBERTA DE MEDICAMENTOS E CORTANDO CUSTOS

O consórcio *Neglected Tropical Diseases Drug Discovery Booster* foi lançado em 2015 para acelerar, expandir e cortar custos no estágio inicial de descoberta de novos medicamentos para a leishmaniose e a doença de Chagas. A experiência reuniu inicialmente a DNDi e seis companhias farmacêuticas (Astellas Pharma Inc, Eisai Co Ltd, Shionogi & Co Ltd, Takeda Pharmaceutical Company Limited, AstraZeneca plc. e Celgene Global Health). Dois novos membros – AbbVie e Merck – se uniram ao *Drug Discovery Booster* em 2017, totalizando oito empresas.

Através de um processo multilateral e simultâneo de investigação envolvendo todas as empresas participantes, a DNDi tem acesso a compostos gerados ao longo de muitas décadas de pesquisas. Tecnologia de ponta é usada para selecionar compostos com características promissoras para testes adicionais. A inovação não ocorre apenas na abordagem multilateral, como também na natureza iterativa da pesquisa, uma vez que as empresas examinam constantemente suas bases de dados em busca de correspondências melhores à medida em que a pesquisa é refinada.

Após três anos em operação, o *Booster* já economizou dezenas de milhares de dólares em custos com síntese de compostos e estima-se que tenha acelerado o processo de descoberta de medicamentos em duas ou três vezes. Ele foi usado até o momento em 17 séries e, como resultado, quatro séries avançaram para o estágio de testes *in vivo* para avaliações adicionais.



## A OPEN SYNTHESIS NETWORK: APROVEITANDO A CAPACIDADE DOS LABORATÓRIOS UNIVERSITÁRIOS

Lançada em 2016, a rede *Open Synthesis Network* (OSN) é um projeto colaborativo que almeja envolver alunos de graduação e mestrado na pesquisa sobre doenças negligenciadas. Atualmente, o OSN inclui 18 instituições participantes no Brasil, Alemanha, Índia, Suíça, Reino Unido e EUA.

O processo se inicia com o compartilhamento pela DNDi de dados sobre os compostos de um de seus projetos de pesquisa ativos com todos os participantes do OSN, além de uma lista de novos compostos químicos que são "procurados". Os alunos podem explorar os dados existentes, conversar com especialistas da DNDi para entender as razões por trás da estrutura de novos compostos e, como parte do aprendizado laboratorial, sintetizar um ou mais dos compostos "procurados". Os grupos também podem usar esses dados para criar suas próprias estruturas de novos compostos. A DNDi testará todos os novos

compostos para verificar sua ação antiparasitária e compartilhará os resultados de forma aberta com todos os participantes da OSN. Todos os compostos bem-sucedidos que surjam do projeto OSN serão avaliados como parte do processo de descoberta da DNDi.

**Todos os compostos bem-sucedidos que surjam do projeto OSN serão avaliados como parte do processo de descoberta da DNDi.**

Atualmente, os alunos estão trabalhando em compostos que matam *Leishmania donovani* e *Leishmania infantum*, os parasitas que causam a LV.



Fotografia: Vinicius Berger



A luta de Eusebio Alvarado contra a leishmaniose mucocutânea já dura quase uma década. A doença afetou sua garganta, impedindo a alimentação e qualquer tipo de tratamento por via oral. Após atingir um estado crítico, foi levado de San Pedro de Cachora, distrito do sul do Peru, para o Hospital Cayetano Heredia, parceiro da DNDi em Lima.

De início, o único medicamento possível era a Anfotericina B intravenosa. A redução do inchaço, porém, já o permite balbuciar algumas palavras e fazer refeições. Eusebio diz que se viu muito só, mas agora se sente cuidado pela equipe médica. Ele permanecerá sob atenta supervisão até a concluir o tratamento.

# Ampliando a capacidade para pesquisa clínica em países endêmicos

Plataformas e redes de intercâmbio científico estimulam as potencialidades locais para diagnóstico e tratamento da doença



Conduzir pesquisas clínicas para doenças negligenciadas significa adentrar áreas isoladas dos centros urbanos e, por vezes, afetadas por instabilidades políticas.

O desenvolvimento de estudos clínicos que cumpram com os padrões internacionais de qualidade nestes contextos é possível e necessário, porém requer infraestrutura adequada, pessoal qualificado, comitês de ética especializados e órgãos regulatórios.

Desde sua origem, em 2003, a DNDi trabalha para integrar o fortalecimento de capacidade de maneira sustentável em todos os seus projetos. Como parte integral de seu modelo, as plataformas regionais de P&D fazem parte de uma tendência positiva mais ampla na área de redes de pesquisa, incorporando colaborações norte-sul e, sobretudo, sul-sul.

Seus objetivos são:

- congregar atores regionais de áreas da saúde (representantes dos ministérios da saúde, programas nacionais de controle, autoridades regulatórias, instituições acadêmicas, grupos da sociedade civil, empresas farmacêuticas, clínicos e profissionais da saúde, por exemplo) para compartilhar experiências, conhecimentos e técnicas para a solução de problemas;
- reforçar e aproveitar a capacidade clínica existente nas regiões endêmicas e atender às necessidades de infraestrutura onde for necessário;
- oferecer capacitação em pesquisa clínica no local, às vezes em regiões isoladas;
- operacionalizar a condução de ensaios clínicos.

As plataformas também têm papel de conscientização e defesa de interesses nos níveis comunitário, nacional e local. Como representantes dos países mais afetados por doenças negligenciadas, elas têm legitimidade para mostrar as dificuldades enfrentadas pelos pacientes e a melhor maneira de atender às suas necessidades urgentes.

### redeLEISH

A redeLEISH reúne especialistas em as leishmanioses de toda a América Latina para aumentar a cooperação e maximizar os recursos e a expertise existentes.

A rede promove o compartilhamento de informações sobre tratamento, diagnóstico e a harmonização de critérios para condução de ensaios clínicos em LC. Também permite o intercâmbio de conhecimentos técnico-científicos entre os participantes, contribuindo para a implementação de políticas estratégicas e prioridades de pesquisa.

A redeLEISH ainda fortalece a capacidade institucional para pesquisas clínicas mapeando possíveis centros de pesquisa e implementando capacitação em Boas Práticas Clínicas. Ela reúne cerca de 200 representantes de mais de 60 instituições em oito países latino-americanos (Bolívia, Brasil, Colômbia, Guatemala, México, Panamá, Peru e Venezuela).

Um fórum virtual facilita a troca de informações e discussões técnicas para dar apoio à implementação de ensaios clínicos na região. Ele foi criado em 2015 para ser uma ferramenta virtual de

integração dos membros e promover o diálogo entre eles, assim como permitir a atualização do progresso e implementação de ensaios clínicos, o compartilhamento de documentos e publicações, e o surgimento de debates sobre os desafios no desenvolvimento e acesso aos tratamentos para a LC.



## LEAP: A PLATAFORMA DE LEISHMANIOSE DA ÁFRICA ORIENTAL

Lançada pela DNDi em 2003, a *Leishmaniasis East Africa Platform* (LEAP) tem por objetivo fortalecer a capacidade de pesquisa clínica, deficitária em parte por causa do isolamento e da dispersão geográfica dos pacientes, que em sua maioria vive nas regiões mais pobres da África.

A plataforma também serve como base para a contínua cooperação educacional na região oriental da África e, na medida do

possível, para a padronização de procedimentos e práticas de pesquisa na região.

Ao longo dos anos, a LEAP capacitou equipes para a condução de ensaios clínicos (120 pessoas foram treinadas em 2017), aprimorou a infraestrutura local e fortaleceu iniciativas de acesso a tratamentos por toda a região.

A plataforma reúne mais de 62 membros de mais de 20

instituições de quatro países membros: Etiópia, Quênia, Sudão e Uganda. Em sua nova fase, chamada LEAP 2.0, a LEAP espera estender a afiliação a outros países endêmicos, como o Sudão do Sul, a Somália e a Eritreia.



Fotografia: Abraham Ali/Imageworks/DNDi



“

Ao longo dos anos, a LEAP me aperfeiçoou como pesquisador. Adquiri aptidões de liderança e, graças aos seis anos que passei como presidente da diretoria da plataforma, fui selecionado pela Universidade de Cartum para dirigir o Instituto de Doenças Endêmicas. Também ampliei o contato com a comunidade científica quando recebi uma bolsa, através da DNDi, para estudar na London School of Hygiene & Tropical Medicine. Essa exposição me fez nutrir o desejo ser mentor de outros pesquisadores no campo de doenças endêmicas.”

Prof. Ahmed Musa, diretor do Instituto de Doenças Endêmicas, Universidade de Cartum, Sudão

15 Chemin Louis-Dunant  
1202 Genebra, Suíça  
Tel: +41 22 906 9230  
Tel: +41 22 906 9231  
Email: [dndi@dndi.org](mailto:dndi@dndi.org)

[www.dndi.org](http://www.dndi.org)

 [facebook.com/dndi.org](https://facebook.com/dndi.org)  
 [linkedin.com/company/dndi](https://linkedin.com/company/dndi)  
 [twitter.com/DNDi\\_Portugues](https://twitter.com/DNDi_Portugues)  
 [youtube.com/dndiconnect](https://youtube.com/dndiconnect)  
 [instagram.com/drugsforneglecteddiseases](https://instagram.com/drugsforneglecteddiseases)  
 Assine a newsletter da DNDi: [www.dndi.org/newsletter](http://www.dndi.org/newsletter)

## DNDi ÁFRICA

Tetezi Towers, 3rd Floor, George Padmore Road, Kilimani, P.  
O. Box 21936-00505, Nairobi, Quênia | Tel: +254 20 3995 000

## DNDi RDC

Avenue Milambo, no.4, Quartier Socimat, Commune de  
la Gombe, Kinshasa, República Democrática do Congo  
Tel: +243 81 011 81 31

## DNDi ÍNDIA

PHD House, 3rd Floor, 4/2 Siri Institutional Area, Nova Deli  
110016, Índia | Tel: +91 11 4550 1795

## DNDi JAPÃO

3F Parkwest Bldg, 6-12-1 Nishi-Shinjuku, Shinjuku-ku,  
Tóquio 160-0023, Japão | Tel: +81 (0)3 4550 1199

## DNDi AMÉRICA LATINA

Rua São Jose, 70 - Sala 601 20010-020 Centro,  
Rio de Janeiro, Brasil | Tel: +55 21 2529 0400

## DNDi SUDESTE ASIÁTICO

L10-7, Menara Sentral Vista, 150, Jln Sultan Abdul Samad,  
Brickfields 50470, Kuala Lumpur, Malásia | Tel: +60 3 2716 4159

## DNDi AMÉRICA DO NORTE

40 Rector Street, 16th Floor, New York, NY 10006,  
EUA | Tel: +1 646 215 7076

## DNDi ÁFRICA DO SUL

South African Medical Research Council, Francie van  
Zijl Drive, Parow Valley, Cape Town, 7501, África do Sul

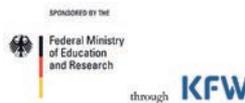
Organização sem fins lucrativos de pesquisa e desenvolvimento, a DNDi trabalha para disponibilizar novos tratamentos para doenças negligenciadas, em especial leishmaniose, tripanossomíase humana africana, doença de Chagas, infecções específicas por filárias e micetoma, e para pacientes negligenciados, particularmente os que vivem com HIV pediátrico e hepatite C.

Desde sua criação, em 2003, a DNDi disponibilizou oito tratamentos: duas terapias antimaláricas de dose fixa (ASAQ e ASMQ), terapia combinada de nifurtimox-eflornitina (NECT) para doença do sono em estágio avançado, terapia combinada de estiboglucanato sódico e paromomicina (SSG&PM) para leishmaniose visceral na África, um conjunto de terapias combinadas para leishmaniose visceral na Ásia, formulação pediátrica de benznidazol para doença de Chagas, uma terapia de "super-reforço" para criança coinfectedas com HIV e TB e o primeiro medicamento totalmente oral para doença do sono (fexinidazol).

Imagem de capa: Fábio Nascimento/DNDi.

Atualizado em julho de 2019. Todos os direitos reservados para a DNDi. Este documento pode ser resenhado e resumido livremente, com o devido crédito da fonte. Pedidos de autorização para reproduzir ou traduzir este documento, em parte ou em sua totalidade, devem ser encaminhados ao departamento de Comunicação da DNDi.

## Agradecimento aos doadores do nosso programa para as leishmanioses:



& indivíduos e fundações anónimas