



LEISHMANIOSES

FAZENDO PARCERIAS PARA UMA NOVA GERAÇÃO DE TRATAMENTOS

Causadas por parasitas transmitidos pela picada do mosquito-palha, as leishmanioses estão fortemente relacionadas à pobreza e têm maior impacto em pessoas afetadas pela desnutrição, condições precárias de moradia e deslocamentos. A doença assume diversas formas. A mais grave é a leishmaniose visceral (LV), também conhecida como calazar, que é fatal se não for tratada. A leishmaniose dérmica pós-calazar (PKDL, na sigla em inglês) e a leishmaniose cutânea (LC), embora não sejam fatais, causam lesões desfigurantes, que podem deixar cicatrizes permanentes e levar à estigmatização social.

ESTATÍSTICAS DAS LEISHMANIOSES



600 MILHÕES
de pessoas em risco de
contrair LV em todo o mundo



2,000 VEZES
mais risco de desenvolvimento de LV
ativa em pessoas que vivem com HIV



600,000
-1.2 MILHÕES
de novos casos de LC todos
os anos

DESAFIOS NO TRATAMENTO

Tratamentos seguros, acessíveis e eficazes são urgentemente necessários para todas as formas de leishmanioses. Os medicamentos existentes para a LV são demorados, tóxicos e caros, exigindo internação e injeções diárias, sendo que a resposta ao tratamento varia nas diversas partes do mundo. O tratamento atual para a LC apresenta vários dos mesmos problemas e envolve medicamentos chamados antimoniais, desenvolvidos mais de 70 anos atrás. Tais medicamentos não são recomendados para pacientes com mais de 50 anos de idade por causa da cardiotoxicidade e não podem ser administrados a mulheres grávidas ou pessoas com problemas hepáticos ou renais.

A DNDi busca tornar os tratamentos mais seguros, curtos, baratos e eficazes para todas as modalidades de leishmanioses. No curto prazo, estão sendo desenvolvidos regimes de tratamento melhores com medicamentos já existentes. No longo prazo, o objetivo é desenvolver uma geração completamente nova de medicamentos orais.



“ Todos achavam que era malária... A minha saúde se deteriorou e meu maior medo se tornou realidade: eu era uma vítima da calazar. O tratamento envolveu 34 injeções doloridas, com muitos efeitos colaterais. ”

Poron Lokoler é um pastor de 15 anos de idade e sobrevivente da calazar da vila de Kalamrekai, perto de Kacheliba, no Quênia.

Nosso objetivo de longo prazo: tratamentos orais completamente novos para as leishmanioses

Com um consórcio robusto de parceiros em P&D que inclui a Universidade de Dundee, a Celgene (agora parte da Bristol-Myers Squibb), a GSK, a Pfizer, a Takeda Pharmaceutical Company Limited e a TB Alliance, a DNDi está trabalhando para substituir tratamentos antigos, tóxicos e injetáveis para as leishmanioses por medicamentos novos e orais que possam melhorar radicalmente a vida dos pacientes e ajudar nos esforços de controle e erradicação de todas as formas da doença.

Com apoio financeiro do Global Health Innovative Technology Fund, a Wellcome e outras instituições, construímos com nossos parceiros um portfólio sem precedentes de séries líderes e de candidatos a medicamentos para as leishmanioses.

Em 2019, o consórcio fez um progresso significativo ao promover o avanço de compostos em desenvolvimento na fase I em preparação para os primeiros estudos de fase II em pacientes. Atualmente, há duas novas entidades químicas em desenvolvimento pré-clínico e três que estão passando por estudos de segurança de fase I em voluntários saudáveis. Em complemento aos esforços de P&D do consórcio, a DNDi firmou no começo de 2020 um acordo de colaboração e licenciamento com a Novartis para o desenvolvimento conjunto do composto LXE408, o primeiro do tipo e um possível tratamento oral para a LV.

Melhores tratamentos para LV no leste da África

Os pacientes precisam de alternativas ao tratamento padrão injetável usado para a LV no leste da África – particularmente as crianças, que constituem uma alta proporção da população em risco. Após os resultados positivos alcançados com o uso de uma combinação oral de miltefosina e paranomocina (MF+PM) no sul da Ásia, a DNDi está testando MF+PM em um estudo de fase III em sete centros na Etiópia, no Quênia, no Sudão e em Uganda. O recrutamento para o estudo terminou em maio de 2020, com 439 pacientes no total, dos quais mais de 70% são crianças. Espera-se que os resultados do ensaio clínico sejam divulgados em meados de 2021.

“ **Nosso investimento estratégico para apoiar o programa abrangente para as leishmanioses da DNDi se baseia no compromisso da Wellcome de promover inovações que transformem as vidas das pessoas afetadas por doenças negligenciadas devastadoras. ”**

Steve Caddick
Diretor de inovação da Wellcome

Coinfecção por HIV e LV: produzindo evidências para melhores recomendações de tratamento

Pessoas que vivem com HIV correm um risco 2.000 vezes maior de desenvolver LV ativa. O HIV também aumenta a gravidade da doença, a taxa de recaídas e o risco de morte.

Na busca de uma solução de tratamento, Médicos Sem Fronteiras começou em 2011 a usar um regime compassivo na Etiópia, combinando a anfotericina B lipossomal (LAmB), que é injetável, com o medicamento oral miltefosina. Os resultados foram promissores.

Para obter as evidências científicas necessárias, a DNDi e parceiros realizaram um estudo de fase III, que teve início em 2014, para testar essa combinação e a LAmB em monoterapia, tratamento atualmente recomendado pela OMS. Os resultados publicados em 2019 mostraram que a combinação foi mais efetiva do que as terapias padrão para o tratamento da LV em pessoas portadoras do HIV. As taxas de sucesso subiram para 88% quando um segundo curso do tratamento para LV foi administrado aos pacientes nos quais o primeiro curso de tratamento não tinha eliminado completamente os parasitas.

A DNDi e o Rajendra Memorial Research Institute, da Índia, atuaram como parceiros técnicos em um segundo estudo de fase III promovido por Médicos Sem Fronteiras (MSF) para avaliar a combinação em Bihar, sendo que a consulta de acompanhamento do último paciente foi feita em maio de 2019.

Os resultados do estudo na Etiópia foram apresentados às autoridades nacionais, e as diretrizes estão sendo reavaliadas em nível nacional para consideração da possível adoção do novo tratamento combinado. Internacionalmente, um grupo de elaboração de orientações da OMS deve avaliar as recomendações para o tratamento do HIV/LV em 2020.



“ Os pacientes coinfectados com HIV/ LV correm alto risco de fracasso no tratamento da LV, com consequências fatais. Os resultados do nosso teste de fase III com a DNDi fornecem uma base robusta para se recomendar esse regime de combinação como a estratégia de primeira linha para o tratamento seguro e efetivo de pessoas com HIV/LV na África oriental. ”

Dr Rezika Mohammed

Professor assistente de Medicina Interna, Centro de Pesquisa e Tratamento das Leishmaniasis, Universidade de Gondar, Etiópia

“ A PKDL não é fatal e, por isso, é geralmente ignorada nos esforços de saúde públicos, mas nossa pesquisa com a DNDi demonstra que o tratamento precoce dos pacientes com PKDL será um elemento crucial de qualquer estratégia de saúde pública e erradicação de leishmanioses. ”

Dr Dinesh Mondal

Cientista sênior do Centro Internacional para a Pesquisa de Doenças Diarreicas, Bangladesh (icddr,b)

Leishmaniose dérmica pós-calazar: a doença que contra-ataca

Os pacientes podem apresentar PKDL (lesões hipopigmentadas, ou máculas, e nódulos na pele) após o término de um tratamento bem-sucedido para a LV. Entre 50% e 60% das pessoas com LV tratadas no Sudão e entre 5% e 10% das pessoas tratadas no sul da Ásia apresentam a doença.

As lesões da PKDL contêm o mesmo parasita que causa a LV e, por isso, podem estar contribuindo para a transmissão da doença para outras pessoas. Os resultados de um estudo inovador de “infeciosidade” conduzido pela DNDi e pelo Centro Internacional para a Pesquisa de Doenças Diarreicas, em Bangladesh (icddr,b), publicado em 2019, confirmou que a PKDL nodular e a macular podem infectar mosquitos-palha. Para confirmar o papel da PKDL na infeciosidade no leste da África, a DNDi está se preparando para realizar um estudo similar com nossos parceiros da Universidade de Gedaref, no Sudão.

“Meu filho teve que receber injeções diárias na unidade de saúde durante 20 dias.”

Sirane e seu filho Daniel, vivem na zona rural de Teolândia, na Bahia, Brasil. Ambos foram diagnosticados com LC e tratados.



LEISHMANIOSE CUTÂNEA EM FOCO

Combinando ferramentas existentes para obter tratamentos mais curtos, seguros e efetivos

A DNDi está trabalhando para descobrir tratamentos para a LC que sejam mais seguros e efetivos e que venham a substituir as opções atuais em uso há quase 70 anos a despeito dos sérios efeitos colaterais. O uso de uma combinação de abordagens terapêuticas existentes pode melhorar a eficácia e reduzir a duração do tratamento e a taxa de eventos adversos.

Os resultados preliminares do estudo de fase II da DNDi concluído em abril de 2019 mostraram que a combinação de termoterapia (a aplicação de calor à lesão de um paciente) com um curso de curta duração de miltefosina oral foi significativamente melhor do que apenas a termoterapia no tratamento da LC sem complicações nas Américas.

Com apoio financeiro do Ministério da Saúde e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) do Brasil, um estudo de fase III da combinação no Brasil, Peru, Bolívia e Panamá está sendo planejado com a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), parceira de pesquisa da DNDi no país.

“Esperamos que a parceria de pesquisa que temos com a DNDi confirme os resultados preliminares positivos de um novo tratamento de combinação que pode melhorar a vida pessoas com leishmaniose cutânea na América Latina.”

Marcia Hueb

Pesquisadora e investigadora principal do estudo de fase III sobre LC da Universidade Federal do Mato Grosso, Brasil

Estimulando a resposta de combate à infecção do sistema imunológico

Junto com a parceira GeneDesign e com apoio financeiro do Global Health Innovative Technology Fund, a DNDi está se preparando para conduzir os primeiros estudos clínicos de um novo modulador do sistema imunológico, o CpG-D35, para o tratamento da LC complicada.

O parasita *Leishmania* é capaz de resistir em células humanas, evitando e explorando os mecanismos imunológicos. O CpG-D35 está sendo desenvolvido como um “amplificador” terapêutico para promover a resposta do sistema imunológico à infecção parasitária que causa a LC e aprimorar a eficácia dos medicamentos existentes.