

Como enfrentar a leishmaniose cutânea

Por tratamentos mais curtos, seguros e eficazes
para uma doença que causa estigma e sofrimento





Foto: Vinicius Berger/DNDi

Cerca de um milhão de pessoas são afetadas pela leishmaniose cutânea por ano em todo o mundo. Embora provoque lesões desfigurantes e, por vezes, incapacitantes, a doença ainda desperta pouquíssimo interesse de governos, indústria farmacêutica e tomadores de decisão. A DNDi trabalha para desenvolver tratamentos de curta duração, eficazes, seguros e adaptados aos pacientes, bem como para promover a sensibilização sobre o estigma e a discriminação que acometem pessoas que vivem com a enfermidade.

A leishmaniose cutânea (LC) é uma doença tropical negligenciada transmitida pela picada das fêmeas dos insetos flebotômíneos após serem infectadas pelo parasita *Leishmania*. Pessoas afetadas pela enfermidade desenvolvem lesões únicas ou múltiplas nas mais diversas partes do corpo, cujas cicatrizes podem gerar estigma social, problemas psicológicos e perdas econômicas.

Apesar de seu efeito devastador, a LC ainda recebe pouquíssima

atenção da indústria farmacêutica, dos governos e dos sistemas públicos de saúde. Os tratamentos atuais permanecem longos, com altos níveis de toxicidade e não adaptados aos contextos das populações atingidas. A *Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas (DNDi)* dedica-se a desenvolver alternativas terapêuticas seguras, eficazes, acessíveis e de curta duração para a leishmaniose cutânea, a fim de melhorar a qualidade de

vida das pessoas afetadas por essa doença tão negligenciada.

A DNDi trabalha para desenvolver tratamentos de curto prazo, eficazes, acessíveis e adaptados às realidades das pessoas que vivem com leishmaniose cutânea.

PANORAMA DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA

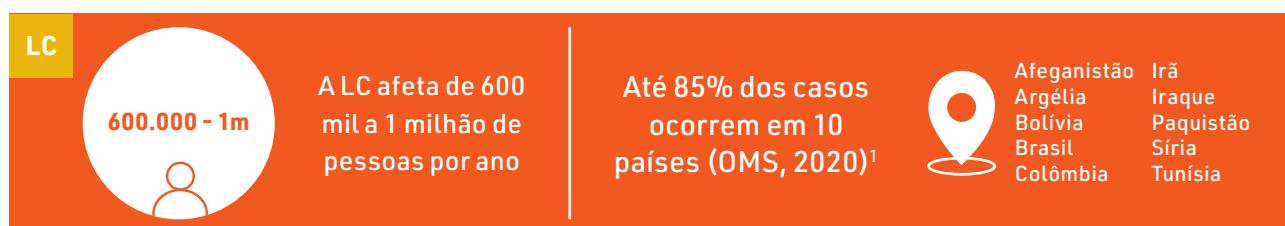
As leishmanioses abrangem um conjunto de enfermidades provocadas por mais de 20 espécies do protozoário *Leishmania*.

Suas principais formas clínicas são a leishmaniose cutânea, a leishmaniose mucocutânea e a leishmaniose visceral (também conhecida como calazar).

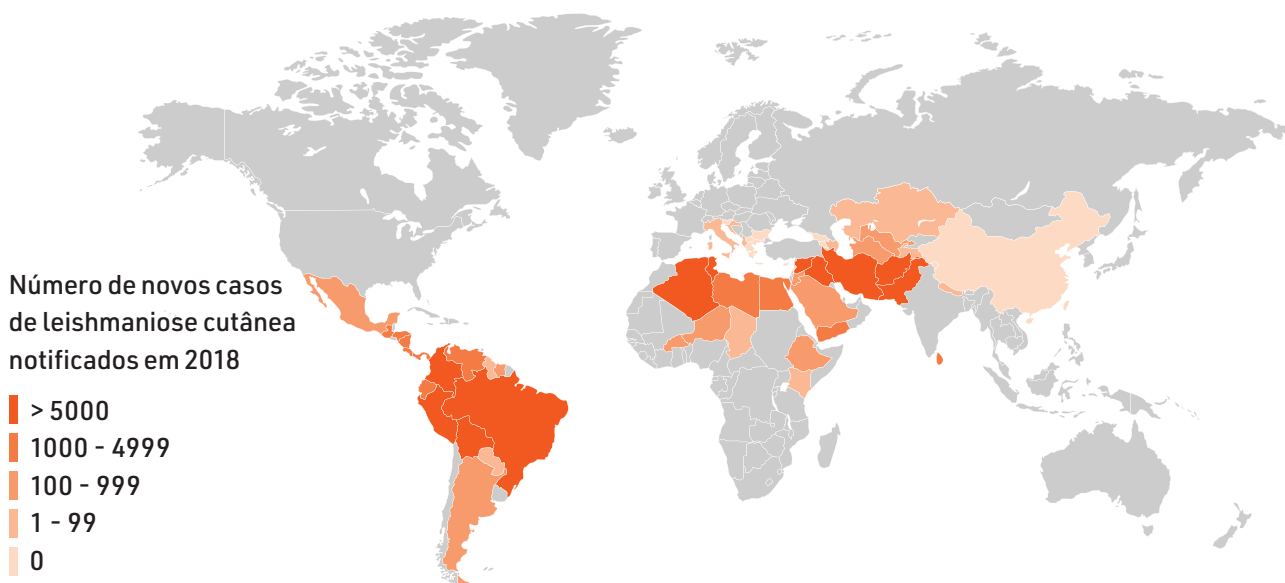
Endêmica em 88 países, a leishmaniose cutânea concentra 95% de sua carga global nas Américas, na região do Mediterrâneo, na Ásia Central e no Oriente Médio. Assim como as demais leishmanioses, a doença está diretamente ligada à pobreza, ao desmatamento e à urbanização. Migrações decorrentes de conflitos armados também podem gerar surtos sucessivos da enfermidade, pois aumentam a exposição de pessoas às zonas endêmicas.

A leishmaniose mucocutânea (LMC) inspira preocupação especial na América Latina: Bolívia, Brasil e Peru são responsáveis por 90% dos casos da doença, ao lado da Etiópia. Podendo ocorrer meses ou até mesmo anos após a cicatrização das lesões na pele, a enfermidade atinge principalmente o nariz, a boca e a garganta, causando a destruição total ou parcial das mucosas.

Os antimoniais pentavalentes, desenvolvidos há mais de 70 anos, ainda são os medicamentos mais utilizados para as leishmanioses cutânea e mucocutânea. Conduzidos sob a forma de dolorosas injeções ao longo de um mês, o tratamento requer idas diárias ao serviço de saúde ou extensos períodos de internação, além de realização de exames regulares devido aos altos níveis de toxicidade. A eficácia dos antimoniais varia de acordo com a espécie do parasita, da região em que a doença se manifesta, da forma clínica da doença e do estado imunológico do paciente. Os efeitos colaterais aliados às dificuldades de administração, em muitos casos, resultam na baixa adesão ao tratamento.



DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DE NOVOS CASOS DE LEISHMANIOSE CUTÂNEA²



¹ <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>

² <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332486/WER9525-eng-fre.pdf?ua=1>

ESTIGMA E DISCRIMINAÇÃO: A CARGA PSICOSSOCIAL DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA

A leishmaniose cutânea é considerada uma das enfermidades mais estigmatizantes dentre as doenças tropicais negligenciadas (NTDs), entretanto os aspectos psicossociais que a cercam ainda tendem a ser subestimados por governos, formuladores de políticas públicas e até profissionais de saúde.

Estudos realizados em diversos países indicam que pessoas que vivem com LC apresentam comprometimento de autoestima, altas taxas de depressão e transtornos de ansiedade. As lesões e as cicatrizes decorrentes da enfermidade comprometem a qualidade de vida e a saúde psíquica dos pacientes, que sofrem com a condenação moral, o despertencimento social e a consequente vulnerabilidade econômica.

A leishmaniose cutânea pode ser particularmente avassaladora para mulheres e jovens meninas em regiões como o Oriente Médio. As cicatrizes deixadas pela doença dificultam sua entrada no mercado de trabalho e minam a possibilidade de evolução profissional. Além disso, comprometem um rito de passagem ainda considerado imprescindível em algumas sociedades: o matrimônio.³



Foto: Fabio Nascimento/DNDi

Territórios em disputa também concentram processos discriminatórios relacionados à LC. Na Colômbia, um conflito armado que se alastrou por mais de meio século produziu gerações de militares afetados pela doença, motivando a criação de centro de recuperação de leishmanioses exclusivo para combatentes. Alguns soldados, após serem submetidos aos antimoniais, jamais recuperaram sua forma física e chegaram a ter sua capacidade de reprodução severamente comprometida devido aos efeitos colaterais dos medicamentos.

³ <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2019.01.002>



“

Preferia ficar sozinho e não ver ninguém, tinha nojo de mim mesmo.”

Jonas de Jesus, Bahia, Brasil

Foto: Vinicius Berger/DNDi

Quando foi diagnosticado com leishmaniose cutânea, há mais de 10 anos, o agricultor Jonas de Jesus passou a evitar a rua. Morador do distrito de Corte de Pedra, no interior da Bahia, temia ser discriminado por conta das feridas que cobriam boa parte de seu rosto.

Jonas tentou diversas modalidades de tratamento para LC, interrompendo a maioria devido aos efeitos

colaterais, que lhe custavam dias de trabalho nas plantações. Durante um dos ciclos terapêuticos, sua esposa, Tatiele, deu à luz um dos filhos do casal. Como ela havia contraído leishmaniose cutânea durante a gravidez, o maior medo de Jonas era de que a doença atingisse o bebê. O agricultor chegou a não querer segurá-lo “para que as peles não encostassem”, até que o médico lhe explicou que a enfermidade não era contagiosa.

A estratégia da DNDi

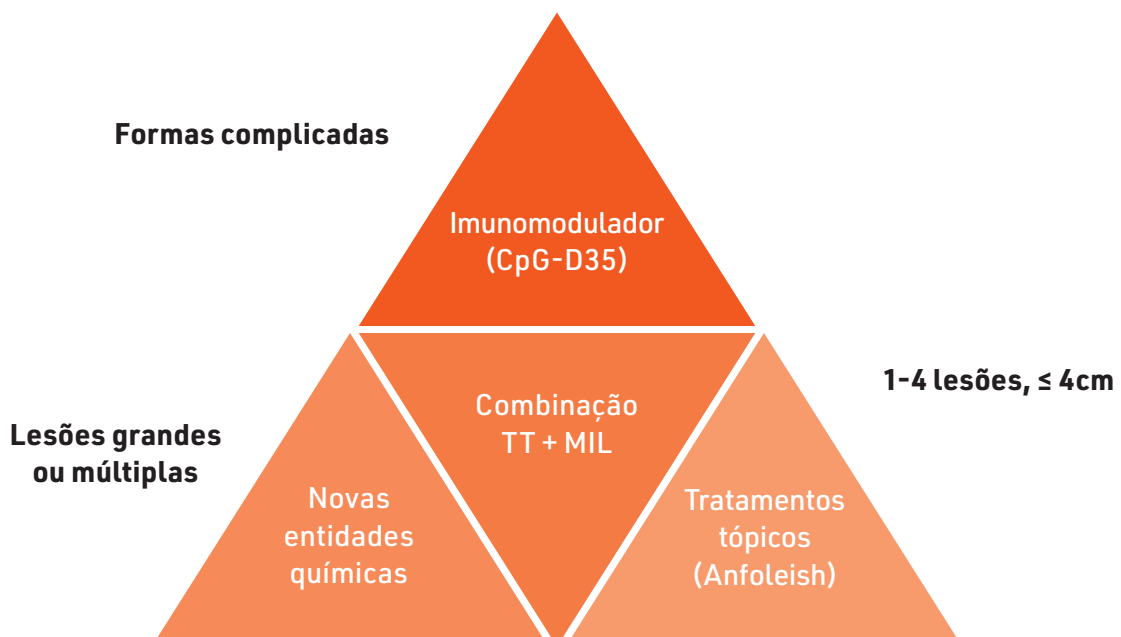
Desde sua fundação, há 15 anos, a DNDi busca tratamentos seguros, eficazes, acessíveis, de curta duração e adaptados à realidade de quem mais precisa. O trabalho da instituição funciona em dois eixos:

A curto prazo, busca aprimorar tratamentos já existentes, combinando opções terapêuticas, com o objetivo de melhorar a eficácia e a segurança, além de reduzir o tempo de administração.

A longo prazo, almeja desenvolver um tratamento oral que seja adaptado aos contextos das populações afetadas, a partir de novas entidades químicas.

ESTRATÉGIA DE TRATAMENTO PARA LEISHMANIOSE CUTÂNEA

A leishmaniose cutânea conta com uma estratégia terapêutica baseada na manifestação clínica. Tratamentos tópicos podem conter lesões diminutas ou esparsas, enquanto medicamentos orais sistêmicos são indicados a pessoas que apresentam infecções maiores ou múltiplas. Já as formas complicadas da doença – como a leishmaniose cutânea difusa – poderiam se beneficiar da combinação de tratamentos anti-*Leishmania* e um modificador de resposta imune, que estimularia o organismo a eliminar os parasitas remanescentes.



CURTO PRAZO

Em 2019, a DNDi concluiu um ensaio clínico de fase II multicêntrico para avaliar eficácia e segurança de uma combinação de termoterapia com um ciclo mais curto de miltefosina, único medicamento oral existente para tratar as leishmanioses. Uma sessão de calor associada a três semanas de miltefosina apresentou uma taxa de cura de mais de 80% em pacientes com leishmaniose cutânea não complicada.

Um estudo de fase III, que teve início em 2020, pretende comparar eficácia e segurança da termoterapia combinada com miltefosina com a dos antimoniais e a da miltefosina administrada isoladamente por um período de quatro semanas. Centros de pesquisa de Brasil, Bolívia, Peru e Panamá vão conduzir o ensaio, que poderá trazer uma alternativa terapêutica mais segura, acessível e eficaz para pessoas afetadas pela leishmaniose cutânea.



LONGO PRAZO

Um medicamento pode demorar até 20 anos para passar por todas as etapas de pesquisa e desenvolvimento (P&D) e, enfim, chegar às mãos de quem mais precisa. É um caminho bastante complexo, mas que pode ser otimizado quando se trabalha de maneira colaborativa. A DNDi promove abordagens de P&D abertas e possibilita a criação de consórcios internacionais para inovação na descoberta de medicamentos, incentivando o trabalho conjunto e o fortalecimento de capacidades para maximização de resultados.

A organização acredita na integração de capacidades e experiências de diversos parceiros locais durante todo o processo de P&D: desde o desenvolvimento de novas entidades químicas, passando por pesquisa pré-clínica, ensaios clínicos e estudos de implementação. A DNDi atua a partir de um modelo alternativo de P&D – baseado nas necessidades dos pacientes, e não na maximização dos lucros –, promovendo colaborações internacionais para a troca de conhecimento e buscando garantir a inovação e o acesso a novos tratamentos.

DESENVOLVIMENTO DE NOVOS TRATAMENTOS ORAIS PARA LEISHMANIOSE CUTÂNEA

Nos últimos anos, a DNDi incorporou o desenvolvimento de compostos para LC dentro do escopo de descoberta de medicamentos para a leishmaniose visceral.

Os compostos DNDI-6148, desenvolvido pela DNDi com base em uma molécula “hit” da Anacor (atualmente Pfizer), e DNDI-0690, uma colaboração com a Universidade de Auckland (Nova Zelândia), completaram as etapas pré-clínicas e iniciaram os ensaios clínicos de fase I. Os resultados desses estudos serão fundamentais para avançar no desenvolvimento clínico das duas entidades químicas para leishmaniose cutânea.

CpG-D35: ABORDAGEM TERAPÊUTICA INÉDITA PARA CASOS COMPLICADOS

Nem sempre o uso isolado de antiparasitários é 100% eficaz em casos mais complicados de leishmaniose cutânea. A combinação desses tratamentos com imunomoduladores pode estimular o organismo do paciente a atacar os parasitas remanescentes.

O imunomodulador CpG-D35 representa uma alternativa às terapias atuais, concentradas em eliminar somente o agente causador da doença. Os resultados pré-clínicos foram concluídos e a primeira fase dos ensaios clínicos em humanos está prevista para começar em 2021.

ACESSO

Alinhada à estratégia de leishmaniose cutânea, a DNDi pretende garantir que tratamentos mais curtos, seguros, eficazes e não invasivos possam chegar a quem mais necessita. Por isso, desenvolve um plano de acesso cujo objetivo é facilitar a adoção nos países endêmicos da termoterapia isolada ou em combinação com miltefosina como primeira linha de tratamento para casos de LC não complicada, substituindo os antimoniais sistêmicos.

Moacir Zini nasceu em Ipiranga do Norte, no Mato Grosso, o segundo estado brasileiro com maior incidência de leishmaniose cutânea. Acometido pela doença em sua forma difusa há mais de 20 anos, casou-se de pés descalços, pois as feridas extremamente dolorosas o impediam de usar quaisquer tipos de sapatos.

A toxicidade dos tratamentos recebidos ao longo da vida já levou Moacir a um ataque cardíaco e à

perda de um rim. Depois de incontáveis recaídas, ele apresentou melhoras clínicas significativas ao se tratar com miltefosina.

Com o apoio de sua esposa, Talita, Moacir Zini organizou a primeira associação de portadores de leishmanioses do país, a ABRAPLeish, que luta por prevenção, diagnóstico precoce, tratamento e reinserção social de pessoas que enfrentam a LC.

“

Reivindicamos novos tratamentos e mais investimentos em pesquisa e inovação.”

Moacir Zini, Mato Grosso, Brasil



Foto: Mariana Abdalla/DNDi

Nota de pesar: A DNDi lamenta o falecimento de Moacir Antônio Zini, em dezembro de 2020, por complicações decorrentes da leishmaniose cutânea difusa. Mais do que paciente, ele foi líder: transformou uma batalha de duas décadas contra a doença em militância, fundando a primeira associação brasileira para pessoas que vivem com

leishmanioses (ABRAPLeish). Também participou de inúmeros eventos científicos e políticos, entre eles a edição de 2016 do DNDi Partners' Meeting, no Rio de Janeiro.

Expressamos nossas condolências à família e aos amigos de Moacir Zini. Sua história de luta permanece conosco.

Ampliando capacidades de pesquisa

A DNDi acredita que o fortalecimento e a integração das capacidades de pesquisa são elementos-chave para garantir o desenvolvimento de tratamentos que atendam às necessidades das pessoas que vivem com doenças negligenciadas. Por isso, ao longo dos últimos 15 anos, vem apoiando a criação e a

manutenção de plataformas de investigação que têm por metas identificar desafios de P&D, potencializar a capacidade de ensaios clínicos, facilitar acesso a tratamentos e estimular políticas e dispositivos regulatórios que propiciem uma P&D voltada aos contextos dos países endêmicos.

REDELEISH

A redeLEISH reúne cerca de 200 especialistas de 91 instituições ao redor do mundo, engajados em maximizar esforços para combater a leishmaniose cutânea. Fundada em 2014, durante encontro no Rio de Janeiro, a iniciativa oferece apoio à implementação de ensaios clínicos para avaliação de novas ferramentas terapêuticas direcionadas às leishmanioses, promove a harmonização de critérios para condução de ensaios clínicos e viabiliza o

compartilhamento de informações sobre tratamento, diagnóstico e desenvolvimento de pesquisas em LC.

Com representantes em 21 países, a rede funciona através de um fórum virtual, lançado em 2015 para facilitar o intercâmbio técnico-científico; da publicação de informativos anuais; e de reuniões presenciais, que permitem a identificação de prioridades de pesquisa e a articulação de projetos colaborativos.

MEMBROS DA REDELEISH



Todos os membros - 192



redeLEISH

Rede de Pesquisadores
e Colaboradores
em Leishmanioses

COMPARTILHAMENTO DE DADOS: LC EM GRUPOS ESPECIAIS

A redeLEISH, em colaboração com o Programa Especial de Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais (TDR/OMS), conduz projeto de compartilhamento de dados sobre a efetividade dos tratamentos da leishmaniose cutânea em crianças até 10 anos e idosos acima de 60 anos, grupos pouco representados em ensaios clínicos e para quem as recomendações terapêuticas não são bem definidas. Com dez centros de referência participantes em quatro países – Bolívia, Brasil, Colômbia e Peru –, a pesquisa pretende fornecer evidências e recomendações aos programas nacionais de leishmanioses para o manejo de casos especiais.

NOVOS CAMINHOS TERAPÊUTICOS PARA LEISHMANIOSE MUCOCUTÂNEA

Em 2018, após a identificação da leishmaniose mucocutânea como uma prioridade em pesquisa, membros da redeLEISH propuseram um ensaio clínico de fase III para avaliar a eficácia e segurança da miltefosina e da anfotericina B lipossomal para o tratamento da doença. Coordenado pelo Instituto René Rachou (IRR/Fiocruz), o estudo conta com a colaboração do Hospital Universitário Júlio Müller (Cuiabá/Mato Grosso), do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, da Plataforma de Pesquisa Clínica da Fiocruz e da DNDi América Latina.



“
Sofri por dez anos sem poder falar, comer
direito e sem dinheiro para voltar ao médico.”

Eusebio Alvarado, Lima, Peru

Foto: Vinicius Berger/DNDi

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 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 na capital, Lima. De início, o único medicamento possível era a anfotericina B intravenosa. A redução do inchaço, porém, já lhe permite balbuciar algumas palavras e fazer refeições. Eusebio permanecerá sob atenta supervisão até concluir o tratamento.



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

DNDi AMÉRICA LATINA
Rua São José, 70 – Sala 601
20010-020 - Centro, Rio de Janeiro, Brasil
Tel: +55 21 2529 0400

DNDi SEDE
15 Chemin Louis-Dunant
1202 Genebra, Suíça
Tel: +41 22 906 9230
Fax: +41 22 906 9231

ndi@ndi.org
www.ndi.org
www.ndial.org

twitter.com/ndi_portugues
 twitter.com/ndi
 facebook.com/ndi.org
 linkedin.com/company/ndi

youtube.com/ndiconnect
 instagram.com/drugsforneglecteddiseases
 Assine o boletim da DNDi:
ndi.org/newsletter

Organização de pesquisa e desenvolvimento sem fins lucrativos, a DNDi trabalha para disponibilizar novos tratamentos para populações negligenciadas que vivem com leishmanioses, doença de Chagas, hepatite C, HIV pediátrico, filaríases, micetoma e doença do sono.

Foto de capa: Paciente em tratamento no Hospital Cayetano Heredia, em Lima, Peru. Vinicius Berger/DNDi.

Publicado em dezembro de 2020. Todos os direitos são reservados à DNDi. O documento pode ser livremente utilizado, com indicação da fonte. Este documento não está à venda e não pode ser usado para fins comerciais. Os pedidos de permissão para reproduzir ou traduzir este documento, em parte ou na íntegra, devem ser dirigidos ao departamento de Comunicação da DNDi.

DNDi ÁFRICA ORIENTAL

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 81 659 79 95

DNDi SUL DA ÁSIA

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

DNDi JAPÃO

3F Parkwest Bldg, 6-12-1 Nishi-Shinjuku,
Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, Japão
Tel: +81 (0)3 6258 0303

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,
Nova Iorque, NY 10006, EUA
Tel: +1 646 215 7076

ESCRITÓRIO CONJUNTO ÁFRICA DO SUL (DNDi e GARDP)

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

Agradecemos aos doadores do Programa de Leishmaniose Cutânea:



FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz