

InfolEISH

Boletim informativo da redeLEISH - 5º edição

Outubro de 2021

EDITORIAL

o início de 2020, nossa forma de trabalhar e de viver sofreu mudanças significativas. Os programas de saúde pública e as prioridades de pesquisa foram alterados e muitas atividades foram suspensas para priorizar as ações destinadas à gestão e o controle da pandemia de COVID-19.

O atendimento médico aos pacientes com leishmaniose cutânea (LC), normalmente prestados em clínicas especializadas, foram interrompidos e, em muitos casos, os pacientes foram deixados à própria sorte para lidar com a doença.

O programa de LC da DND*i* também foi afetado, resultando em atrasos, restrições orçamentárias e, em alguns casos, suspensão de atividades. A despeito de todas estas limitações e contratempos, alguns marcos importantes foram alcançados durante o período de 2020-2021.

O estudo de fase III para avaliar a combinação de termoterapia e miltefosina foi iniciado no Panamá e, até o momento, aproximadamente metade dos participantes necessários já foi incluída. Os centros no Brasil e no Peru já iniciaram o processo de triagem e inclusão de participantes, ao passo que na Bolívia se espera começar no quarto trimestre de 2021. Os estudos pré-clínicos necessários para iniciar o primeiro estudo em humanos com o CpG-D35 foram completados no final de 2020. Este estudo, de dose única ascendente, está sendo realizado no Reino Unido e deve ser concluído no final de 2021. Continuamos realizando estudos que têm por objetivo caracterizar a atividade in vivo e in vitro dos diferentes compostos orais que se mostraram ativos contra a leishmaniose visceral. Esperamos que na segunda metade de 2021 e nos anos seguintes possamos avançar com nossos planos de oferecer um tratamento novo, seguro e eficaz para os pacientes com LC, contribuindo assim para o cumprimento do roteiro 2021-2030 da Organização Mundial da Saúde para as doenças tropicais negligenciadas.



Homenagem a Moacir Antônio Zini (1972-2020)

- Eficácia e segurança da miltefosina em comparação com anfotericina B lipossomal para tratamento de leishmaniose
- Segurança e atividade clínica do Curaleish no tratamento tópico da LC
- Miltefosina oral em combinação com paromomicina tópica para a LTA
- Eficácia e segurança de dose única de antimoniato de meglumina intralesional e paromomicina tópica em gel no tratamento da LC
- Eficácia e segurança do antimoniato de meglumina por via intralesional para tratamento da LC localizada

- Avanços no desenvolvimento do CpG-D35
- Contexto e possibilidades da imunoterapia na LC
- Projeto de intercâmbio de dados: uma colaboração bem-sucedida da redeLEISH
- Avanços na padronização e validação multicêntrica de ensaios de PCR em tempo real
- ECLIPSE: empoderando pessoas com LC
- O processo de implementação da miltefosina para o tratamento da leishmaniose . tegumentar no Brasil

HOMENAGEM A MOACIR ANTÔNIO ZINI (1972-2020)



o momento em que Moacir Zini adentrou seu consultório, ainda em meados da década de 1990, a infectologista Marcia Hueb percebeu que não tinha diante de si uma história trivial. O contraste saltava aos olhos: por fora, um corpo coberto por lesões e cicatrizes; por dentro, uma tenacidade que ela poucas vezes vira em um paciente.

Ao longo de quase 30 anos, Moacir carregou as marcas da leishmaniose cutânea difusa, um tipo agressivo da doença, com pouquíssimos casos registrados no mundo. Natural de Catanduvas (PR), descobriu a enfermidade muito jovem, quando trabalhava como garimpeiro. "O médico me disse: 'olha, leishmaniose é tranquilo, pior se fosse malária'. Hoje vejo que ele estava errado", recordou duran-

te palestra na Partners' Meeting da DNDi, no Rio de Janeiro.

O caminho logo se mostrou mais tortuoso do que o previsto. O primeiro tratamento com antimoniato de meglumina não funcionou como se esperava, o que levou Moacir a procurar novas alternativas no centro de referência do Hospital Universitário Júlio Müller, em Cuiabá (MT), onde trabalhava Marcia.

"Nessa época, ele vivia em Peixoto de Azevedo, no interior do Mato Grosso. Já havia passado por vários tratamentos, inclusive experimentais. Coube a mim acalmá-lo, pois tínhamos mais perguntas do que respostas", contou a médica.

Moacir mapeava eventos científicos sobre leishmaniose cutânea em seu estado, de maneira a se aproximar de especialistas e, talvez, descobrir soluções mais efetivas para o seu caso. Assim conheceu Ana Nilce Elkhoury, assessora regional para leishmanioses da Organização Pan-Americana da Saúde, que o convidou para conversar com os profissionais presentes na capacitação que ela conduzia na capital mato-grossense.

"A clareza do relato me impressionou, e resolvi levar o caso do Moacir até instituições que desenvolviam tratamentos para a doença, como a DNDi, para saber o que poderíamos fazer para ajudá-lo", explicou.

A boa resposta à miltefosina foi um lampejo de esperança na trajetória de Moacir. A enfermidade havia regredido de maneira tão significativa nos primeiros seis meses que foi possível voltar a realizar tarefas aparentemente simples, como usar um par de sapatos. "Em nosso casamento ele entrou na igreja descalço", lembrou a enfermeira Talita Zini, sua companheira por quase 18 anos.

A parceria dos dois, aliás, ultrapassou as barreiras matrimoniais. Juntos, Moacir e Talita tornaram-se ativistas, criando a Associação Brasileira de Portadores de Leishmaniose (ABRAPleish), a primeira entidade do Brasil voltada a acolher e orientar pessoas que vivem com doença. "Sempre estivemos um ao lado do outro. Ele foi muito forte, mesmo acometido pelos efeitos colaterais dos tratamentos", emocionou-se.

Após mais de 20 anos de batalha, Moacir faleceu em 9 de dezembro de 2020. Deixou duas filhas e uma imensidão de amigos de vida e de luta. A DNDi expressa suas condolências e, inspirada por Moacir, reafirma seu objetivo de buscar tratamentos seguros, eficazes e acessíveis para todos que vivem com leishmanioses.

EFICÁCIA E SEGURANÇA DA MILTEFOSINA EM COMPARAÇÃO COM ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL PARA TRATAMENTO DE LEISHMANIOSE



Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz, Brasi

nsaio clínico de fase III (ReBEC RBR-5r93wn), aberto, randomizado, controlado para avaliação de não inferioridade da eficácia e segurança de tratamento da leishmaniose mucosa com miltefosina em comparação com anfotericina B lipossomal. Trata-se de um estudo multicêntrico no Brasil, com amostra total planejada de 110 participantes, envolvendo quatro instituições, a saber: Instituto René Rachou (Minas Gerais), Hospital Universitário Júlio Muller (Mato Grosso), Instituto de Infectologia Emílio Ribas e Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

As vantagens potenciais da miltefosina seriam sua disponibilidade por via oral e possibilidade de uso por pacientes idosos ou portadores de comorbidades. Por sua vez, anfotericina B lipossomal como tratamento de referência se justifica pelo seu perfil de segurança favorável, em comparação com antimoniato de meglumina, e pelos dados de eficácia já disponíveis na literatura. As intervenções em comparação são miltefosina por 28 dias por via oral (50mg de duas a três vezes/dia) e anfotericina B lipossomal (dose total acumulada de 30mg/kg). Com a intenção de explorar um regime de tratamento intermitente, um pequeno grupo de pacientes receberá uma dose total acumulada de anfotericina B lipossomal de 30mg/kg dividida em três administrações de 10mg/ kg a cada sete dias.

Os desfechos de interesse são a taxa de cura aos 90 e 180 dias após o início do tratamento, recidiva em um ano e a taxa e intensidade de eventos adversos em cada braço. O estudo encontra-se em fase de recrutamento, com aproximadamente 50% da amostra já reunida, e previsão de encerramento em dezembro de 2022.

Espera-se com esta avaliação reunir evidências que sustentem o uso de uma alternativa por via oral para leishmaniose mucosa, uma das formas mais mórbidas e de difícil tratamento entre as apresentações de leishmaniose tegumentar. •

AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA E ATIVIDADE CLÍNICA DO CURALEISH NO TRATAMENTO TÓPICO DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA









tendendo à recomendação da OMS de enfatizar, na pesquisa para o controle da leishmaniose cutânea (LC), a busca por novos medicamentos alternativos que sejam seguros, eficazes, acessíveis, administrados por via oral, tópica ou parenteral, menos tóxicos e tendo ciclos de tratamento mais curtos (1), desenvolveu-se o Curaleish, uma formulação tópica em forma de loção e creme contendo extratos naturais (hidroalcoólico e glicólico para a loção e o creme, respectivamente) dos ramos (galhos e

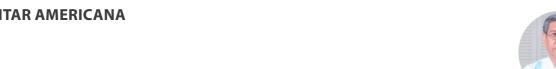
folhas) da árvore Caesalpinia spinosa, também conhecida como "Tara" e "Davidivi".

Para avaliar a segurança e tolerabilidade do Curaleish, planeja-se realizar um ensaio clínico de fase Ib-II com 50 voluntários com diagnóstico confirmado de LC não complicada, os quais serão designados de maneira aleatória a receber três aplicações diárias de loção e duas de creme, durante quatro ou seis semanas. Os voluntários serão acompanhados durante seis meses.

O estudo está em fase de aprovação pela entidade reguladora colombiana, e o plano é iniciá-lo no quarto trimestre de 2021, estimando-se 18 meses para sua execução. O código de registro no clinicaltrials.gov é NCT04072874. •

World Health Organization (WHO). Control of leishmaniasis, in Sixtieth World Health Assembly 2007. [Internet] [Consultado 2015 nov 16] Disponível em: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/ WHASSA_WHA60-Rec1/E/cover-intro-60- en.pdf

MILTEFOSINA ORAL EM COMBINAÇÃO COM PAROMOMICINA TÓPICA PARA A LEISHMANIOSE **TEGUMENTAR AMERICANA**





JAIME SOTO, Fundación Nacional de Dermatología e Hospital Dermatológico de Jorochito, Bolívia

Ta América Latina, todos os medicamentos sistêmicos para a leishmaniose curam entre 50% e 85% dos pacientes com leishmaniose cutânea quando empregados em monoterapia, números que estão muito distantes do ideal. Atendendo à recomendação da OMS/OPAS de busca por opções terapêuticas locais e combinações de medicamentos, iniciamos em janeiro de 2019 um estudo clínico controlado, randomizado, duplo cego, comparando três grupos com 40 pacientes cada: miltefosina oral e creme de paromomicina a 15%, miltefosina oral e creme com veículo, e creme de paromomicina a 15% (identificador no ClinicalTrials.gov: NCT03829917).

Os pacientes vieram de várias regiões endêmicas da Bolívia e foram internados no Hospital Dermatológico de Jorochito pela duração do tratamento. Posteriormente, foram acompanhados durante seis meses. Os estudos de parasitologia foram realizados no Departamento de Parasitologia da Universidade Nacional da Colômbia, que fez a identificação de espécie e tentou documentar a presença do vírus de RNA de Leishmania (LRV). Uma fundação local, a Funderma, ficou encarregada do gerenciamento do projeto, que contou com o financiamento da Albert Berman Foundation for Medical Research (ABF). O Programa Nacional de Leishmaniose do Ministério da Saúde da Bolívia colaborou nos aspectos regulatórios e na busca e encaminhamento dos pacientes, que foi coordenado e apoiado pelos órgãos de saúde regionais das zonas endêmicas. O Comitê de Bioética da Universidad Mayor de San Simón, de Cochabamba, analisou e autorizou a realização do estudo. Quatorze pessoas trabalharam no projeto.

A primeira visita do primeiro participante ocorreu no dia 6 de fevereiro de 2019 e a última visita do último participante no dia 9 de novembro de 2020. Um total de 116 participantes terminaram o estudo e quatro perderam seguimento. Todos os participantes eram maiores de 12 anos, 91% eram homens e 25 dos 120 pacientes haviam recebido tratamento prévio com antimoniato de meglumina, o qual falhou. Em 45 dos 59 isolados, foi obtido o cultivo de Leishmania. Em todos os que foram identificados (89%), o parasita era L. brasiliensis, ao passo que em 11% não foi possível identificar a espécie. Uma parte interessante do estudo consistiu na comparação dos resultados nas datas programadas de acompanhamento clínico dos participantes como fazemos geralmente em nosso centro (consultas de acompanhamento no primeiro, terceiro e sexto meses após término do tratamento) em relação às datas recomendadas pelo grupo consultor da OMS/OPAS (consultas de acompanhamento no segundo, quarto e sexto meses após o início do tratamento).

Como estamos na fase de análise e processamento, estes são os dados que podemos apresentar no momento.

Que dificuldades enfrentamos durante o estudo? A maior dificuldade foi a obtenção dos medicamentos, pois a oferta de miltefosina é limitada e o creme de paromomicina não está disponível comercialmente. Com a experiência prévia do grupo, que já havia utilizado um creme de paromomicina fabricado por uma farmácia de manipulação local, preparamos o creme e o veículo para o estudo usando um ingrediente farmacêutico ativo comprado na China e seguindo a metodologia de elaboração

original, que é de domínio público, com algumas modificações. O estudo foi planejado e executado pelos pesquisadores, sem participação da indústria farmacêutica, e os medicamentos foram adquiridos com recursos próprios.

Nos estudos anteriores com o creme de paromomicina de 15% como monoterapia, conseguimos uma eficácia de 70%, enquanto a eficácia da miltefosina na leishmaniose cutânea variou de 71% a 84% nos vários estudos realizados pelo grupo. Espera-se que o uso combinado e simultâneo dos dois medicamentos melhore a eficácia, como já ocorreu com outras combinações que experimentamos (como miltefosina em conjunto com pentamidina intralesional), mas isto ainda está em análise.

Na Bolívia, assim como na maioria dos países da região, enfrentamos um problema sério com a perda de efetividade dos medicamentos contra a leishmaniose e a oferta limitadíssima de novas moléculas, o que nos leva a buscar uma maneira de potencializar os medicamentos existentes, melhorando sua eficácia sem aumentar os riscos de efeitos adversos graves.

As recomendações atuais indicam o uso de terapias sistêmicas ou locais como monoterapia no primeiro tratamento do paciente e as terapias combinadas para o manejo das falhas terapêuticas. No meu entender, e esta é uma opinião pessoal pela qual me responsabilizo, os tratamentos combinados deveriam ser usados desde o início, porque a eficácia/efetividade de qualquer uma das monoterapias não é suficiente para resolver todos os casos e "na leishmaniose, o primeiro tratamento deveria ser o último." •

EFICÁCIA E SEGURANÇA DE DOSE ÚNICA DE ANTIMONIATO DE MEGLUMINA INTRALESIONAL E PAROMOMICINA TÓPICA EM GEL EM COMPARAÇÃO COM APLICAÇÕES INTRALESIONAIS DE ANTIMONIATO DE MEGLUMINA NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA



GLAUCIA COTA Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz, Brasil

Tisando preencher uma lacuna importante do mercado farmacêutico, que é a disponibilidade de um medicamento de uso tópico para tratamento de lesões cutâneas causadas pela infecção por parasitas do gênero Leishmania, principalmente pelas espécies que circulam nas Américas, a saber, L. (Viannia) braziliensis, L. (L) amazonensis e L. (V.) guyanensis, o plano de desenvolvimento de uma formulação tópica de sulfato de paromomicina (gel) encontra-se em curso no Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Este desenvolvimento resulta de esforcos científicos iniciados na Faculdade de Farmácia da Universidade

Federal de Minas Gerais (UFMG), que fez o primeiro desenvolvimento experimental da formulação do gel, com posterior transferência da tecnologia para a Fiocruz. A estratégia de avaliação clínica do produto neste momento é a realização de um ensaio clínico fase III (RBR-4ypn69), aberto e randomizado, comparando a eficácia e a segurança do tratamento sequencial de dose única de antimoniato de meglumina intralesional e paromomicina tópica em gel por 30 dias versus tratamento com três aplicações intralesionais de antimoniato de meglumina (tratamento recomendado pelo Ministério da Saúde) em pacientes adultos e adolescentes portadores de leishmaniose cutânea. O estudo

tem previsão de iniciar recrutamento em 2022 e deve envolver três centros no Brasil, com uma amostra estimada em 114 participantes. O desfecho primário será definido pela epitelização completa da lesão e será analisado em D90±7 dias, e os eventos adversos serão monitorados por exame clínico, hemograma, exames bioquímicos e eletrocardiograma. Espera-se oferecer um produto com fabricação nacional para o tratamento de uma doença negligenciada que afeta populações vulneráveis, com menor custo, que permita o uso domiciliar e principalmente com menor toxicidade, mantendo a eficácia das opções terapêuticas atualmente disponíveis para o tratamento da leishmaniose cutânea. •

EFICÁCIA E SEGURANÇA DO ANTIMONIATO DE MEGLUMINA POR VIA INTRALESIONAL EM COMPARAÇÃO COM A VIA SISTÊMICA PARA TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA LOCALIZADA







nsaio clínico multicêntrico de fase III sobre eficácia e seguranca do antimoniato de meglumina (AM) por via intralesional (IL) comparado com via sistêmica (S) em sete estados brasileiros. O estudo é coordenado pelo Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses (LaPClinVigi-Leish), do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI/Fiocruz), tendo por colaboradores as universidades de São Paulo (USP), Mato Grosso (UFMT), Mato Grosso do Sul (UFMS), Brasília (UnB), além do Instituto René Rachou (CPQRR/Fiocruz) e a Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado. Tem apoio do CNPq/

Fiocruz e da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS). Ampliamos as recomendações de IL para até três lesões, com até 5cm, sobre articulações e limite máximo de 15ml de AM por dia. Realizamos três infiltrações de IL com intervalo de 14 dias. Durante o tratamento os pacientes foram avaliados de sete em sete dias (S) ou de 15 em 15 dias (IL) e nos dias 45, 90, 180, 360 e 720. Desfechos: cura inicial/desfecho secundário D90 ± 7 dias, epitelização completa (lesões ulceradas); cura definitiva/desfecho primário D180 ± 14 dias, epitelização completa e involução total da infiltração (nódulos, placas e ulcerações). Falha terapêutica: lesão não epitelizada/cicatrizada nestas

datas. Eventos adversos foram categorizados em clínicos, laboratoriais e ECG, monitorados a partir de exame clínico, questionário padronizado, exames laboratoriais e avaliações ECG periódicas com relação a frequência, intensidade e associação com o tratamento. Foram incluídos 135 participantes. A taxa de cura do IL foi de 70,6% [IC=0,583-0,810] por intenção de tratar e 82,8% [IC=0,705-0,914] na análise por protocolo, no S foi 59,7% [IC=0,470-0,715] e 67,8% [IC=0,533-0,783] respectivamente. Onze participantes interromperam o tratamento por EA (10S e 1IL). O tratamento IL se mostrou não inferior e menos tóxico que o S. •



AVANÇOS NO DESENVOLVIMENTO DO CpG-D35



BYRON ARANA, DND

CpG ODN D35 é um CpG ODN de classe A agonista de TLR9 que estimula a maturação e ativação das células dendríticas plasmocitoides e a produção de citocinas pró-inflamatórias, como as IFN-α e IFN-γ, mas tem pouco ou nenhum efeito nas células B e não promove respostas do tipo Th2.

Com essas propriedades, uma combinação do CpG ODN D35 com um medicamento quimioterápico pode melhorar significativamente o tratamento de pacientes com formas complicadas de LC e, por isso, seu desenvolvimento foi incluído no portfólio da DNDi.

Os estudos de desenvolvimento far-

macêutico demonstraram que o fármaco era adequado para ser usado nos primeiros estudos em humanos. Todos os estudos não clínicos foram completados ao longo de 2020 e os resultados demonstraram que o composto é seguro e bem tolerado nas três dosagens experimentadas e que a exposição sistêmica é proporcional à dosagem. Os estudos toxicológicos não identificaram toxicidade em órgãos-alvo ou sinais clínicos. Alterações no local de injeção, como edemas, foram registradas com todas as doses testadas, mas eram esperadas devido à natureza do CpG ODN D35 e se mostraram reversíveis.

A DNDi está iniciando um estudo de fase I de dose única ascendente para

analisar a segurança, tolerabilidade, farmacocinética e imunorreatividade do CpG-D35 em participantes saudáveis. O estudo está sendo conduzido no Reino Unido e o recrutamento dos participantes iniciou em junho de 2021. Este estudo fornecerá informações importantes para a avaliação da possibilidade de desenvolvimento futuro do composto.

Os resultados do estudo de dose única ascendente são esperados para Q1 2022. Se o composto for seguro, apresentar boa tolerabilidade e provocar a resposta imunológica esperada, continuaremos seu desenvolvimento no próximo ano com um estudo de dose múltipla ascendente em pacientes com lesões causadas por Leishmania. •



CONTEXTO E POSSIBILIDADES DA IMUNOTERAPIA NA LEISHMANIOSE CUTÂNEA



PAULO MACHADO, Universidade Federal da Bahia, Brasil

uso de medicamentos combinados no tratamento de doenças causadas por agentes intracelulares é indicado já há muito tempo para tratamento da tuberculose e da hanseníase, com o objetivo de ampliar a resposta terapêutica e diminuir a chance de aparecimento de resistência medicamentosa. No caso da leishmaniose cutânea (LC), os esquemas terapêuticos convencionais empregam somente uma droga, com destaque para o antimonial pentavalente (Sb^v), que é a mais utilizada na maioria dos países endêmicos desde 1945. No entanto, as taxas crescentes de falha terapêutica, o elevado grau de toxicidade e o uso exclusivo por via parenteral são fatores que exigem uso de outras medicações que a substituam ou associações que aumentem sua eficácia e também diminuam as doses e toxicidade.

Dentre as possíveis estratégias de associação terapêutica, o uso de imunomoduladores tem como base o entendimento de que a lesão tecidual na LC deve-se não somente à ação do parasita, mas em grande parte à resposta imunológica e inflamatória intensa e exagerada, que também contribui para

diminuir os processos de reparação tecidual, prolongando a cicatrização das úlceras. Por exemplo, o tamanho da úlcera de pacientes com LC tem relação direta com a ativação de células T e a produção de interferon (IFN) e fator de necrose tecidual (TNF). Estudos anteriores de nosso grupo mostraram que a citocina fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM--CSF) em associação com o Sb^v, tanto por via subcutânea como por via tópica (curativos oclusivos), foi mais eficaz que o Sb^v e placebo, aumentando a taxa de cura e acelerando a cicatrização.

Mais recentemente, a miltefosina associada ao uso tópico de creme contendo 0,1% de GM-CSF (grupo M+GM) foi comparada ao tratamento convencional com Sb^v (grupo Sb^v) e à miltefosina com o veículo creme tópico (grupo M+P) em pacientes com LC causada por L. braziliensis. Foram incluídos 133 pacientes, e os resultados finais mostraram taxa de cura de 76% para o grupo M+GM, 77% para M+P e apenas 44% para o grupo Sb^v nos casos devidos à L. braziliensis, e também tempo de cicatrização mais curto nos dois grupos que usaram miltefosina.

O mesmo estudo em 150 pacientes com LC por L. guyanensis mostrou taxas de cura menores com a miltefosina: 58% para o grupo M+GM, 66% para M+P e 52% para o grupo Sb^v. Nestes dois estudos, o GM-CSF 0,1% em creme não mostrou nenhum efeito adjuvante, porém a miltefosina confirmou a superioridade nos casos por L. braziliensis ou taxa de cura semelhante nos causados por L. guyanensis.

É preocupante o fato de que a melhor taxa de cura da miltefosina se mantenha abaixo de 80%, o que reforça a importância de buscar outras alternativas para associação. Uma dessas alternativas é outra citocina, o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), que atua inibindo a ação de células T CD8 citotóxicas - implicadas na patogênese da LC - induz a produção de IL-10, que tem efeito antiinflamatório, e estimula a cicatrização cutânea na necrólise epidérmica tóxica e epidermólise bolhosa. Atualmente estamos conduzindo um ensaio clínico duplo-cego e randomizado na região de Corte de Pedra, na Bahia, comparando o uso intralesional do G-CSF em associação com o Sb^v versus a monoterapia convencional em pacientes com LC causada por L. braziliensis. •



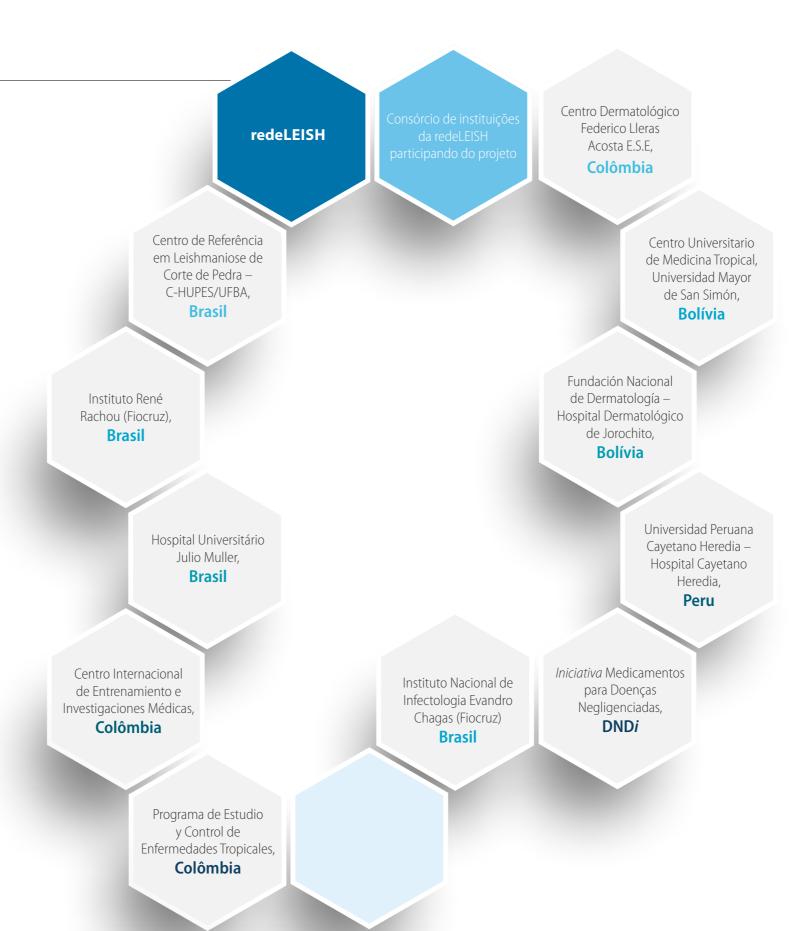
PROJETO DE INTERCÂMBIO DE DADOS: UMA COLABORAÇÃO BEM-SUCEDIDA DA redeLEISH

a reunião anual da redeLEISH de 2018, pesquisadores propuseram unir esforços para compartilhar informações coletadas por centros de pesquisa em leishmaniose cutânea (LC) na região sobre o tratamento e desfecho clínico de crianças com idade igual ou abaixo de 10 anos e adultos com idade igual ou acima de 60 anos. Estes grupos populacionais são de particular interesse porque geralmente não são incluídos em ensaios clínicos, por questões éticas e de segurança, e as orientações específicas para o tratamento não são claras em razão da escassez de evidências robustas. O objetivo da proposta feita aos centros participantes era o compartilhamento dos dados mais relevantes de suas bases de dados para que se pudesse descrever a efetividade e tolerabilidade dos tratamentos da LC usados na rotina, com o objetivo final de fornecer recomendações para os programas nacionais de leishmaniose na América Latina e melhorar o manejo desses pacientes com LC.

Como mostra a representação esquemática do consórcio, 11 instituições da redeLEISH colaboraram no projeto. O TDR/OMS forneceu os recursos para a organização da coleta e a análise dos dados. A governança da colaboração se deu por meio de teleconferências mensais, permitindo ao grupo discutir e preparar conjuntamente todos os documentos do projeto, como o protocolo de estudo (aprovado por todos os respectivos comitês de ética), a base de dados, o plano de análise estatística, as análises e o relatório final. Mesmo com o atraso causado pela pandemia de COVID-19, o plano de contingência estabelecido pelo grupo, assim como o compromisso e esforço de todos os participantes, permitiu que o projeto fosse concluído com sucesso em março de 2021.

Com dados de 1.325 pacientes com LC (736 crianças com idade até 10 anos e 589 adultos com idade de 60 anos ou mais) tratados entre 2014 e 2018 nos dez centros participantes em quatro países, acreditamos que este seja o maior estudo colaborativo deste tipo para LC na região.

Uma das lições aprendidas com o projeto é que o acompanhamento dos pacientes após o início do tratamento da leishmaniose ainda é um desafio significativo na região. A falta de informações sobre a resposta clínica foi o principal motivo de exclusão e a análise dos dados mostrou que apenas um pequeno número de pacientes,



principalmente entre crianças, apresentava informações de acompanhamento de duas consultas após o tratamento. Isto ressalta a necessidade de desenvolver estratégias para melhorar o acompanhamento dos pacientes, com atenção especial para a população pediátrica. Como resultado indireto do projeto, alguns grupos estão reorganizando suas atividades de atendimento para melhorar o seguimento dos pacientes. Outra constatação importante é a necessidade de se aumentar e implementar o uso e acesso a opções de tratamento alternativas, como terapias locais (termoterapia, aplicação intralesional de antimoniais), miltefosina e anfotericina B lipossomal, especialmente nos pacientes mais velhos. Este estudo regional documenta que os antimoniais sistêmicos ainda são muito usados nestas populações especiais, apesar da conhecida toxicidade, das contraindicações em pacientes idosos e da longa duração do tratamento, resultando em uma carga social, logística e financeira tanto para os pacientes quanto para os profissionais de saúde. A utilização de tratamentos diferentes dos antimoniais ajudará a alcançar a "ação crucial 1 para a LC" do roteiro 2030 para Doenças Tropicais Negligenciadas da OMS, que tem por objetivo "desenvolver e expandir tratamentos orais ou tópicos fáceis de administrar e que poderiam ser usados em centros de saúde".

Estamos coordenando a divulgação dos resultados desta colaboração produtiva e bem-sucedida, que incentiva outras iniciativas regionais a atender às necessidades desassistidas importantes por meio de iniciativas similares de cooperação interinstitucional. •

AVANÇOS NA PADRONIZAÇÃO E VALIDAÇÃO MULTICÊNTRICA DE ENSAIOS DE PCR EM TEMPO REAL CONSENSO PARA O DIAGNÓSTICO **MOLECULAR DE LEISHMANIOSE CUTÂNEA NAS AMÉRICAS**



OTACÍLIO C. MOREIRA1; ANA NILCE SILVEIRA ELKHOURY2 e ELISA CUPOLILLO3 ¹Laboratório de Biologia Molecular e Doenças Endêmicas, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Brasil

²Organização Pan-Americana da Saúde, Brasil

³Laboratório de Pesquisa em Leishmanioses, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Brasil



as últimas duas décadas foram registrados cerca de um milhão de casos de leishmaniose tegumentar (LT) nas Américas, sendo a leishmaniose cutânea (LC) a manifestação mais comum na maioria das áreas afetadas (OPAS/OMS, 2020). Diferentes espécies de Leishmania circulam na região e causam a doença em humanos, sendo a Leishmania braziliensis a mais dispersa, mas outras espécies também possuem importância epidemiológica a depender da região geográfica (OPAS/OMS, 2019).

A suspeita clínica da LT é confirmada por exames parasitológicos diretos, principalmente através da visualização microscópica do parasita em material coletado das lesões. Estes exames apresentam alta especificidade, mas baixa sensibilidade, resultando na busca de novos métodos para o diagnóstico da doença. Desde o primeiro trabalho demonstrando a utilidade da PCR para o diagnóstico da LC, diversas metodologias foram propostas e testadas, seja de PCR convencional (cPCR) ou de PCR quantitativo em tempo real (qPCR). Porém, não houve um esforço para a padronização e validação de uma metodologia para o diagnóstico da LC, dificultando um consenso com relação a protocolos e alvos moleculares que possam ser empregados de forma a auxiliar o diagnóstico clínico.

Neste contexto, a Organização Pan--Americana da Saúde (OPAS/OMS) coordena um projeto multicêntrico envolvendo diferentes grupos de pesquisa em LC de países endêmicos com o objetivo de se propor uma metodologia consenso, padronizada e validada, para o diagnóstico parasitológico da doença por qPCR. O projeto conta com a participação de sete grupos, sendo da Argentina, Bolívia, México, Panamá, Peru e dois do Brasil.

Os ensaios de padronização da qPCR foram conduzidos com DNA extraído de promastigotas de diferentes espécies de Leishmania, seguido de uma validação clínica preliminar, a partir de amostras coletadas de pacientes com suspeita clínica de LC e com diagnóstico parasitológico confirmado ou não. Foram realizados ensaios de qPCR multiplex com alvo na RNAse P humana e 18S rDNA e HSP70 no parasita. Uma boa correlação foi observada com relação à quantificação de parasitas pelos dois alvos empregados. Considerando o exame microscópico como padrão--ouro para o diagnóstico parasitológico, obtivemos uma sensibilidade de 98,5% para a análise dos resultados dos dois ensaios de qPCR simultaneamente. Além disso, a máxima especificidade (100%) foi obtida para a análise sequencial dos resultados da qPCR para 18S rDNA, seguida da qPCR para HSP70 somente para as amostras negativas para o primeiro alvo (Filgueira et al., 2020).



Como última etapa do estudo, está sendo realizada uma validação clínica multicêntrica da metodologia padronizada. Pelo menos 15 amostras de lesões cutâneas de pacientes com LC foram coletadas por cada um dos laboratórios participantes. O DNA de cada amostra foi extraído e enviado à Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), no Rio de Janeiro, onde estão sendo submetidos aos ensaios de qPCR. Em seguida será construído um painel de amostras para ser enviado às cegas para cada grupo realizar os ensaios e análise de concordância dos resultados. Ao final, esperamos ter disponível uma metodologia consenso entre os especialistas, devidamente padronizada e validada de forma multicêntrica, a ser aplicada como ferramenta auxiliar ao diagnóstico da LC nas Américas.

Todas as atividades científicas e técnicas estão sendo coordenadas pelo Laboratório de Pesquisa em Leishmanioses e a Plataforma de PCR em Tempo Real RPT09A - Laboratório de Biologia Molecular e Doenças Endêmicas (Fiocruz), com o apoio da OPAS/ OMS e da DNDi. •

Referências

Organização Pan-Americana da Saúde. Manual de procedimientos para vigilancia y control de las leishmaniasis en las Américas. Washington, D.C.: OPS; 2019. Disponível em:

https://iris.paho.org/handle/10665.2/50524

Organização Pan-Americana da Saúde. Leishmanioses: Informe epidemiológico das Américas. Núm. 9, dezembro de 2020. Washington, D.C.: OPAS; 2020. Disponível em: https://iris.paho.org/handle/10665.2/53091

Filgueira CPB, Moreira OC, Cantanhêde LM, de Farias HMT, Porrozzi R, Britto C, et al. (2020) Comparison and clinical validation of qPCR assays targeting Leishmania 18S rDNA and HSP70 genes in patients with American Tegumentary Leishmaniasis. PLoS Negl Trop Dis 14(10): e0008750. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008750

ECLIPSE: EMPODERANDO PESSOAS COM LEISHMANIOSE CUTÂNEA

SUNETH AGAMPODI¹, LISA DIKOMITIS², PAULO MACHADO³, AFEWORK MULUGETA⁴, HELEN PRICE², LENY TRAD³ em nome de todos os membros do ECLIPSE ¹Rajarata University, Sri Lanka ²Keele University, Reino Unido ³Universidade Federal da Bahia, Brasil ⁴Mekelle University, Etiópia







ECLIPSE (Empoderando pessoas com leishmaniose cutânea: programa de intervenção para melhorar o itinerário do paciente e reduzir o estigma por meio da educação comunitária) é um programa global de saúde com duração de quatro anos liderado pela Prof. Lisa Dikomitis e pela Dra. Helen Price na Universidade de Keele (Reino Unido). O programa é financiado pelo Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde (NIHR), do Reino Unido.

O ECLIPSE reúne um grupo internacional, multicultural e multidisciplinar, com uma equipe da Universidade

de Keele (UK), uma equipe da Universidade Federal da Bahia liderada pela Prof. Leny Trad e pelo Dr. Paulo Machado, uma equipe da Universidade de Mekelle (Etiópia) liderada pelo Prof. Afework Mulugeta e uma equipe da Universidade de Rajarata (Sri Lanka) liderada pelo Prof. Suneth Agampodi. Esta equipe internacional do ECLIPSE inclui médicos, antropólogos, psicólogos, parasitologistas e especialistas em saúde pública e em leishmaniose. A parceria no programa inclui tanto pesquisadores experientes e líderes em suas áreas quanto pesquisadores em início de carreira. A Rede ECLIPSE de Políticas Públicas

envolve formuladores de políticas públicas do Brasil, Etiópia e Sri Lanka.

Os pesquisadores do ECLIPSE empregam uma variedade de métodos qualitativos e quantitativos de pesquisa em ciências sociais para entender em profundidade as experiências, perspectivas e percepções das pessoas com LC, dos membros da comunidade e dos profissionais de saúde, e medir o grau de conscientização sobre a LC e o estigma da doença. O conhecimento adquirido norteará o desenvolvimento das intervenções comunitárias do ECLIPSE e do pacote de capacitação a ser oferecido aos profissionais de saúde.



EXAMINAR A LEISHMANIOSE CUTÂNEA EM SEU CONTEXTO (contexto social, cultural, econômico, político e do sistema de saúde er

comunidades em situação endêmica de LC)



MELHORAR O ESTADO DE SAÚDE MENTAL E FÍSICA DE PESSOAS COM LC



COPRODUZIR INTERVENÇÕES CENTRADAS NA COMUNIDADE E ADAPTADAS A CADA CONTEXTO



ELABORAR PACOTES DE CAPACITAÇÃO SOB MEDIDA PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE LOCAIS



A REDE ECLIPSE DE POLÍTICAS PÚBLICAS DIVULGARÁ AS MELHORES PRÁTICAS E ACELERARÁ A DISSEMINAÇÃO



FORTALECER A CAPACIDADE EM PESQUISA APLICADA À SAÚDE EM TODOS OS NÍVEIS





O ECLIPSE está na comunidade. Os membros das equipes do ECLIP-SE não farão pesquisas ou intervenções de saúde pública sem antes ouvir os residentes das comunidades afetadas pela LC no Brasil, Etiópia e Sri Lanka, muitas vezes comunidades rurais e remotas. Assim, todos os aspectos do ECLIPSE estão baseados no Engajamento e Envolvimento Comunitário (EEC), garantindo que todas as atividades do programa sejam éticas, eficazes e adequadamente orientadas para as necessidades das pessoas

com LC e de sua comunidade. As atividades de EEC diferem em cada país, pois são adaptadas às respectivas culturas e seus contextos específicos. O objetivo é o mesmo: colaborar com os membros da comunidade, o que reflete o caráter do ECLIPSE:

"não há pesquisa sobre nós sem nós".

A estratégia de EEC do ECLIPSE se baseia na criação de dois grupos: (a) grupos consultivos comunitários (GCCs) e (b) comunidades de práticas (CdPs). Os GCCs se situam no nível da comunidade e são constituídos em sua maior parte por pessoas com LC e membros da comunidade. As CdPs se situam no nível regional e urbano e

delas participa uma ampla gama de interessados que inclui médicos, técnicos de saúde pública, formuladores de políticas públicas e especialistas na área. O papel dos membros dos GCCs e CdPs é de opinar sobre vários aspectos do projeto, como os materiais para divulgação pública, processos de recrutamento de participantes, interpretação dos resul-

tados do estudo, desenvolvimento e coprodução de intervenções, disseminação dos resultados do projeto e aceleração e implementação prática das implicações trazidas pelos novos conhecimentos. •

Mais informações

www.eclipse-community.com, @ECLIPSE_Keele and eclipse.community@keele.ac.uk

O PROCESSO DE IMPLEMENTAÇÃO DA MILTEFOSINA PARA O TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR NO BRASIL



KATHIELY MARTINS DOS SANTOS, LUCAS EDEL DONATO, MARCIA LEITE DE SOUSA GOMES, GT-Leishmanioses







trajetória de incorporação da miltefosina para o tratamento da leishmaniose tegumentar (LT) no Brasil remonta a aproximadamente dez anos atrás, quando, em 2010, a então Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (CITEC), deliberou a incorporação do medicamento pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Nesse mesmo ano, a Organização Mundial de Saúde (OMS) indicou a inclusão da miltefosina na Lista de Medicamentos Essenciais, recomendando aos órgãos regulatórios dos países que priorizassem esse produto dentro dos sistemas públicos de saúde.

Em seguida, passou a viger no país a Lei n° 12.401, de 28 de abril de 2011, que regulamenta sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde. A criação desta lei vetou, em todas as esferas de gestão do SUS, a dispensação, o pagamento, o ressarcimento ou reembolso de medicamento e produto, nacional ou importado, sem registro sanitário na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Ademais, a lei citada criou a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), em substituição à CITEC. E a normatização das diretrizes desta nova comissão está respaldada pelo Decreto nº 7.646/11, que tem o efeito de regulamentar a composição e as competências da Comissão.

Por fim, a criação do regramento imposto pela mencionada lei de incor-



poração de tecnologia no SUS fez com que, naquele momento, em que pesasse a deliberação da CITEC, não se concretizasse a incorporação da miltefosina no SUS.

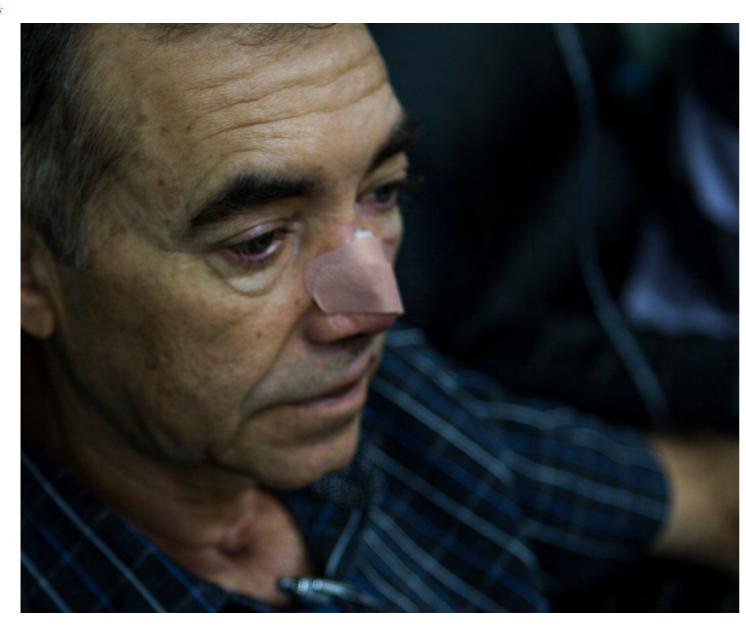
Em 2016, o Grupo Técnico das Leishmanioses da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde retomou a pauta de incorporação da miltefosina, solicitando à CONITEC nova apreciação do pleito.

Em 10 de novembro de 2016, o Plenário da CONITEC recomendou, unanimemente, a incorporação da miltefosina ao SUS para o tratamento de pessoas acometidas pela leishmaniose tegumentar, levando o tema à Consulta Pública n° 40 da qual se derivaram seis contribuições de cunho técnico e outras três de experiência ou opinião, sendo que nenhuma delas influiu no mérito da recomendação preliminar.

Não obstante a recomendação unânime, validada pelo resultado da Consulta Pública, o entrave trazido pelo ordenamento jurídico persistia na rota de incorporação da miltefosina, sendo solucionado a partir do Parecer n° 00573/2017, da Consultoria Jurídica (Conjur) junto ao Ministério da Saúde, a qual – restrita aos aspectos de juridicidade – concluiu pela possibilidade jurídica da CONITEC deliberar sobre medicamento sem registro na Anvisa, sob o lastro da Lei n° 9.782, de 26 de janeiro

tim informativo da redelleish - 5" edição 🔹 Outubro de 202





de 1999, a qual dispensa de registro os medicamentos e outros insumos estratégicos quando adquiridos por intermédio de organismos multilaterais internacionais e para uso em programas de saúde pública pelo Ministério da Saúde e suas entidades vinculadas.

A Portaria nº 56, de 30 de outubro de 2018, tornou pública a decisão de incorporar a miltefosina para o tratamento de primeira linha da leishmaniose tegumentar no âmbito do SUS. Até a incorporação, as alternativas terapêuticas disponíveis eram de uso exclusivamente parenteral e, embora eficazes, fatores limitantes, como a estreita janela terapêutica, o tempo de tratamento e a necessidade de que fosse assistido no nível ambulatorial ou hospitalar, atrelado à vulnerabilidade social da população mais suscetível à doença, favoreciam a alta taxa de abandono à terapêutica, além do maior risco de evolução ao óbito em consequência dos eventos adversos causados pelos medicamentos disponibilizados.

A garantia da oferta do primeiro tratamento de uso oral para LT no SUS configura, portanto, uma resposta aos esforços para que mais brasileiros possam ser assistidos e tratados com segurança e eficácia, com abordagens menos invasivas, mais acessíveis e que promovam a adesão ao tratamento.

A Portaria n° 3.047, de 28 de novembro de 2019, incluiu a miltefosina no Anexo II da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename, 2020), atribuindo a competência do seu financiamento, aquisição e distribuição aos estados e Distrito Federal e ao Ministério da Saúde por intermédio do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica.

Ainda no rol dos aspectos regulatórios e em face do potencial de teratogênese, no Brasil a miltefosina foi enquadrada à Lista C1 da Portaria n° 344, de 12 de maio de 1998, a qual aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial.

A Resolução da Anvisa - RDC nº 337, de 11 de fevereiro de 2020, que trata do enquadramento da miltefosina à portaria de controle especial, estabeleceu critérios nacionais para a prescrição, dispensação e uso por pacientes em idade fértil, trazendo, ainda, aspectos sanitários relacionados ao rótulo e bula do medicamento, entre outros.

Com base nesse regramento e considerando as evidências disponíveis, as orientações sobre o uso da miltefosina para o tratamento da LT no SUS, bem como acerca do seu monitoramento e controle, foram exaradas na Nota Informativa n° 13/2020-CGZV/DEIDT/SVS/MS.

Atualmente, na rede pública de saúde brasileira, a miltefosina está indicada para o tratamento da LT em primeira linha, sendo advertido o seu emprego terapêutico para forma mucosa da do-

ença, orientando-se que, nesses casos, a terapêutica seja avaliada por médico especialista. O mesmo se aplica às crianças com peso corporal inferior a 30 kg, pacientes em idade reprodutiva com possibilidade de gravidez e pessoas convivendo com a coinfecção Leishmania/ HIV, para as quais se admite o uso de miltefosina apenas quando caracterizada falha do tratamento convencional.

O esquema posológico preconizado recomenda a administração de 2,5 mg/ kg/dia de miltefosina 50 mg, por via oral, dividida em duas a três doses diárias, até o limite de 150 mg/dia (três cápsulas/dia), por 28 dias. Ressalta-se a importância de que as doses sejam administradas nas refeições, objetivando minorar os efeitos gastrointestinais indesejáveis, principalmente náuseas e vômitos. Para pacientes com peso corporal entre 30 e 45 kg, a dose diária recomendada é de 100 mg (duas cápsulas/dia).

O tratamento é realizado em duas etapas de 14 dias cada, com retorno médico para avaliação no 13º e no 28º dia do tratamento. Esse fluxo proposto visou a garantia da segurança do paciente, oportunizando o seu acompanhamento durante o tratamento e ao final dele, a fim de que sejam monitoradas sua evolução e adesão e mitigados os riscos de erro de administração.

Outro aspecto levado em consideração no processo de estruturação da implementação do tratamento na rede pública de saúde foi a sobra e o descarte.

PACIENTE EM IDADE FÉRTIL COM DIAGNÓSTICO DE LT

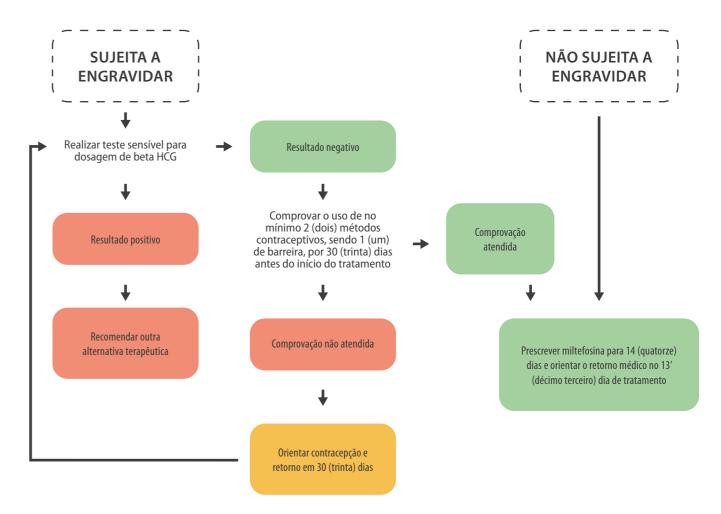


Figura 1: Fluxo para indicação terapêutica da miltefosina no tratamento de pacientes em idade fértil com diagnóstico de LT



Devido ao enquadramento à Portaria n° 344/1998, fica vetado o fracionamento do medicamento à base de miltefosina pelos serviços de saúde; assim, a estratégia adotada foi a reembalagem nacional. Por meio de uma parceria entre o Ministério da Saúde e o laboratório Farmanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), os blisters foram reacomodados em embalagens secundárias contendo 42 cápsulas cada, o que permite que cada paciente receba exatamente o quantitativo necessário para o seu tratamento por 14 dias (correspondente a uma etapa).

Previa-se, contudo, a possibilidade de sobra do medicamento nos casos em que o esquema terapêutico se restringisse ao uso de duas cápsulas diariamente. Para esses casos, o Ministério da Saúde adotou o Termo de Devolução. Na dispensação, paciente e farmacêutico assinam o documento onde ambos se comprometem em assegurar a devolução ou recolhimento da eventual sobra, para que os serviços de saúde possam lhe conferir o devido descarte. As sobras do medicamento são averiguadas pelos serviços a cada retorno médico, durante o tratamento.

Pacientes em idade reprodutiva com possibilidade de gravidez podem fazer uso da miltefosina desde que consideradas as precauções descritas na figura 1. Enquadra-se à categoria "paciente em idade fértil" quem se encontra entre a menarca e a menopausa (primeira e última menstruação, respectivamente).

O teste sensível para dosagem de beta HCG é realizado imediatamente ao início do tratamento e repetido mensalmente, até o final dos quatro meses após conclusão ou interrupção do tratamento. Para pacientes com ciclos menstruais irregulares, o teste de gravidez é realizado a cada duas semanas, até o final dos quatro meses após conclusão ou interrupção do tratamento.

Orienta-se que a dosagem de beta HCG seja realizada até 24 horas antes do início do tratamento. Fora desse prazo, o resultado é considerado inoportuno e, por questões de segurança, recomenda-se que seja repetido. Não se enquadram nas exigências relacionadas acima pacientes que tenham realizado procedimento de esterilização definitiva ou com menopausa confirmada há no mínimo dois anos. Na ocorrência de

gravidez durante o tratamento, o uso da miltefosina deve ser imediatamente suspenso e a ocorrência notificada aos órgãos competentes.

Decorrida toda a trajetória para a incorporação da miltefosina, atualmente a rede pública de saúde brasileira vivencia os primeiros meses de garantia da oferta do medicamento. Este é um marco comemorado por todos os atores envolvidos e especialmente pelos usuários do SUS, que passam a dispor do primeiro tratamento de uso oral no contexto da LT.

Diversos países enfrentam problemas relacionados ao acesso à miltefosina, sobretudo quanto ao preço e à disponibilidade comercial. Hoje o SUS conta com a capacidade de oferta da miltefosina para cerca de 15% dos casos de LT conhecidos e vislumbra-se a ampliação dessa capacidade para 25% para o próximo ano.

O medicamento está disponível em todo o Brasil e, nesta primeira etapa de implementação da tecnologia, o acesso é restrito aos serviços referenciados. Os próximos passos estarão concentrados na qualificação, ampliação e sustentabilidade do acesso dessa tecnologia no SUS. •

EXPEDIENTE:

Produção:

Conselho editorial:Tradução:Fotos:Byron Arana, Joelle Rode e Marina CertoCarolina Alfaro e Scriba TraduçõesFabio Nascimento, Mariana Abdalla e Vinicius BergerCoordenação:Revisão:Diagramação:Joelle RodeCarolina Alfaro, Joelle Rode, Karla Menezes e Marina CertoAlerta!design



Karla Menezes e Marina Certo

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

DNDi América Latina

Rua São José 70, sala 601- CEP 20010-020 - Rio de Janeiro, Brasil Tel: +55 21 2529-0426 | www.dndial.org

Sede DNDi

15 Chemin Camille-Vidartt 1202 - Genebra, Suíça Tel: +41 22 906 9230 | Fax: +41 22 906 9231 | www.dndi.org