



InfoLEISH

Boletim informativo da redeLEISH-4ª edição

Julho de 2019

Editorial

Durante 2018, o programa de leishmaniose cutânea (LC) da DNDi continuou empenhado em seus esforços para identificar um novo tratamento para a doença. O estudo de fase II de combinação terapêutica foi finalizado, seu objetivo era provar a eficácia e segurança da termoterapia (TT) + miltefosina para o tratamento da LC não complicada no Peru e na Colômbia. Esperamos os resultados finais em junho de 2019. Baseados nos alentadores resultados preliminares, avançamos para um estudo de fase III, cuja meta é demonstrar a não inferioridade da combinação terapêutica comparada à monoterapia com miltefosina e ao tratamento recomendado atualmente, o antimonio de meglumina. O estudo será realizado em cinco centros localizados no Brasil, Bolívia, Peru e Panamá. Esperamos que o recrutamento comece em 2020.

Seguimos avançando em Química, Fabricação e Controle (CMC, por sua sigla em inglês) e no desenvolvimento pré-clínico do imunomodulador CpG D35, cujo primeiro lote (fabricado segundo as normas de BPM - Boas Práticas de Manufatura) foi um sucesso. Apresentamos nossa estratégia pré-clínica e dos estudos de fase I às Autoridades de Saúde no Reino Unido (MHRA) durante uma reunião de aconselhamento científico realizada em Londres no dia 5 de fevereiro. A Agência concordou com a estratégia geral de controle do IFA (Ingrediente Farmacêutico Ativo), com a proposta de começar o estudo de dose única ascendente em voluntários saudáveis no Reino Unido e também em continuar com o estudo de dose múltipla ascendente em indivíduos infectados com *L. major*.

Os esforços de screening e descoberta de fármacos para *L. donovani* ampliaram desde 2015, incorporando algumas cepas de *Leishmania* que causam LC. Dois compostos que mostraram atividade contra LV e LC, DNDi 0690 e 6148, completaram seu desenvolvimento pré-clínico e entrarão em desenvolvimento clínico durante 2019. Se não houver problemas de segurança nos estudos de fase I e se existir uma indicação de eficácia em pacientes com LV, estes compostos serão testados para a LC.

A equipe de leishmaniose continua explorando oportunidades para trabalhar no Velho Mundo, dada a iminente necessidade de testar o CpG D35 inicialmente em *L. major* e posteriormente em pacientes com *L. tropica*. Também queremos trabalhar com outras necessidades desatendidas, como as infecções por *L. aethiopica* em Etiópia e o crescente problema da LC no Sri Lanka. •

Byron Arana - DNDi, Genebra



Daniel de Oliveira,
10 anos,
afetado pela
leishmaniose
cutânea na
zona rural de
Teolândia,
Bahia - Brasil.



Sumário

Estudo de combinação de fase III	2	aos esforços de eliminação da doença na região?.....	6
Ensaio de fase III, randomizado, duplo cego do creme de paromomicina tópico para leishmaniose cutânea no Panamá	3	Preferências de tratamento e avaliação de cicatrizes em pacientes com leishmaniose cutânea que recebem tratamentos locais, sistêmicos e combinados	7
Efetividade da combinação terapêutica com estibogluconato de sódio mais pentoxifilina versus estibogluconato de sódio em monoterapia no tratamento da leishmaniose mucosa no Peru	4	Leishmaníacos de jaleco branco e de roupa camuflada	8
Integrando fontes de dados sobre a efetividade dos tratamentos da leishmaniose tegumentar americana em grupos etários sub-representados	5	Leishmanioses e qualidade de vida	10
Variante atípica da <i>L. donovani</i> induzindo leishmaniose cutânea no Sri Lanka: uma ameaça		Leishmaniose cutânea difusa: estigma e sofrimento por uma doença ainda sem solução	11
		ABRAPLEISH	12
		Agradecimentos e créditos	12

ESTUDO DE COMBINAÇÃO DE FASE III

MARINA BONI - DNDi - América Latina



Chegou a hora de passarmos de um estudo de fase II para um de fase III, combinando termoterapia e miltefosina para o tratamento da leishmaniose cutânea (LC) não complicada.

A DNDi finalizou recentemente um ensaio de fase II para avaliar a eficácia e a segurança da combinação de termoterapia (uma sessão) + miltefosina (dose padrão de 2,5 mg/kg/dia por 21 dias, via oral), em comparação à termoterapia em monoterapia (uma sessão) no tratamento da LC não complicada no Peru e na Colômbia. Os resultados preliminares na análise por intenção de tratar (ITT), após o ingresso de 130 participantes, mostraram evidências a favor da combinação.

VANTAGENS NO USO DA TERAPIA COMBINADA

1. O uso de um tratamento local mais um sistêmico teria hipoteticamente um efeito aditivo, pois o segundo eliminaria os parasitas circulantes ou remanescentes localizados na periferia da lesão que os tratamentos locais não alcançam e que podem ser a causa das recaídas;
2. Também oferece a oportunidade de aumentar a taxa de cura atual se comparada com qualquer outra abordagem terapêutica disponível em monoterapia;
3. A combinação reduz a duração do tratamento com miltefosina. E, se alcançar as taxas de cura esperadas, haverá evidências para recomendar a substituição dos antimoniais como primeira linha de tratamento nos casos de LC não complicada.

A partir destes dados, nosso estudo de fase III tem como objetivo determinar se essa mesma combinação de tratamentos não é inferior ao tratamento padrão de primeira linha (antimoniato de meglumina de 20 mg/kg/dia por 20 dias, uso parenteral) e a monoterapia com miltefosina (dose padrão de 2,5 mg/kg/dia por 28 dias, por via oral). Assim, haverá três braços de tratamento neste estudo e os participantes serão avaliados para cura inicial em D90 e cura final em D180.

Quatro países e cinco centros foram selecionados para este ensaio aberto e randomizado: Peru, Panamá, Brasil e Bolívia. O motivo da seleção destes centros foi a grande quantidade de novos casos e a dedicação dos pesqui-

sadores com os quais trabalhamos e sabemos do envolvimento com seus pacientes. Assim, o plano é ter 306 participantes recrutados em todos os cinco centros.

Então, onde estamos agora com a fase III? Todos sabemos da enorme quantidade de trabalho relacionada ao início de um ensaio clínico. Além de obter todos os documentos acordados e revisados internamente, como o protocolo e o consentimento informado, há uma enorme preparação para que todos os centros estejam assegurados, garantindo que todos eles sejam capazes de acomodar o número de participantes e de realizar os exames exigidos por protocolo. Também é necessário realizar uma revisão orçamentária, preparar o sistema de captura eletrônica de dados, preparar todos os monitores e seus planos de monitoramento, desenvolver todos os planos de gerenciamento da segurança, organizar a compra e o envio dos medicamentos para cada centro e elaborar o plano de gerenciamento de dados assim como o plano de análise estatística. Tudo isso antes do centro recrutar o nosso primeiro participante! Desta forma, estaremos enviando os documentos ainda este ano, como protocolo e consentimentos informados aos Comitês de Ética e Autoridades Regulatórias. Alguns desses países demoram mais que outros para as aprovações éticas e regulatórias, assim esperamos iniciar o recrutamento em 2020. •

ENSAIO DE FASE III, RANDOMIZADO, DUPLO CEGO DO CREME DE PAROMOMICINA TÓPICO PARA LEISHMANIOSE CUTÂNEA NO PANAMÁ

JUAN MIGUEL PASCALE e NESTOR SOSA
Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud, Panamá



No Panamá, a leishmaniose cutânea (LC) é uma doença parasitária importante, com uma média de 2.200 novos casos estimados por ano, embora este número possa ser quatro vezes maior devido a subnotificação. Entre os casos notificados no Panamá entre 2005 e 2009, a espécie incriminada na maioria foi *L. panamensis* que causa lesões típicas de LC. Entretanto, tem o potencial de progredir para a leishmaniose muco-cutânea em aproximadamente 5% dos casos.

A primeira linha de tratamento para a LC no Panamá é o antimônio pentavalente, seja ele o antimoniatto de meglumina ou o estibogluconato de sódio, administrados por via parenteral por 20 a 28 dias. As taxas de cura da LC por *L. panamensis* em adultos tratados com antimônio sistêmico varia de 25% a 93%. No entanto, estes esquemas de tratamento sistêmico estão associados com toxicidades que podem impedir que o paciente receba um ciclo completo. Tratamentos alternativos são necessários, particularmente para pacientes com doença leve, sem comprometimento mucoso e que sejam imunocompetentes, e para pacientes que vivem em áreas com uma infraestrutura precária (a maioria das áreas endêmicas para LC).

Na busca de novos tratamentos para a LC, realizamos um ensaio de fase III, randomizado, duplo cego, com dois grupos que avaliou a eficácia e a segurança do creme de paromomicina-gentamicina e da paromomicina tópica em monoterapia em indivíduos com LC no Panamá. Não foi incluído um grupo controle do veículo de aplicação, uma vez que foi considerada como antiética a privação do tratamento com base no sistema de atenção no Panamá. Os participantes do estudo eram homens ou mulheres não grávidas, não lactantes, a partir de 2 anos de idade e com até 10 lesões. Para cada participante, foi selecionado uma lesão-índice com as seguintes características: ulcerada, de 1 a 5 cm de diâmetro, e com confirmação da presença de parasitas *Leishmania* mediante o cultivo ou exame

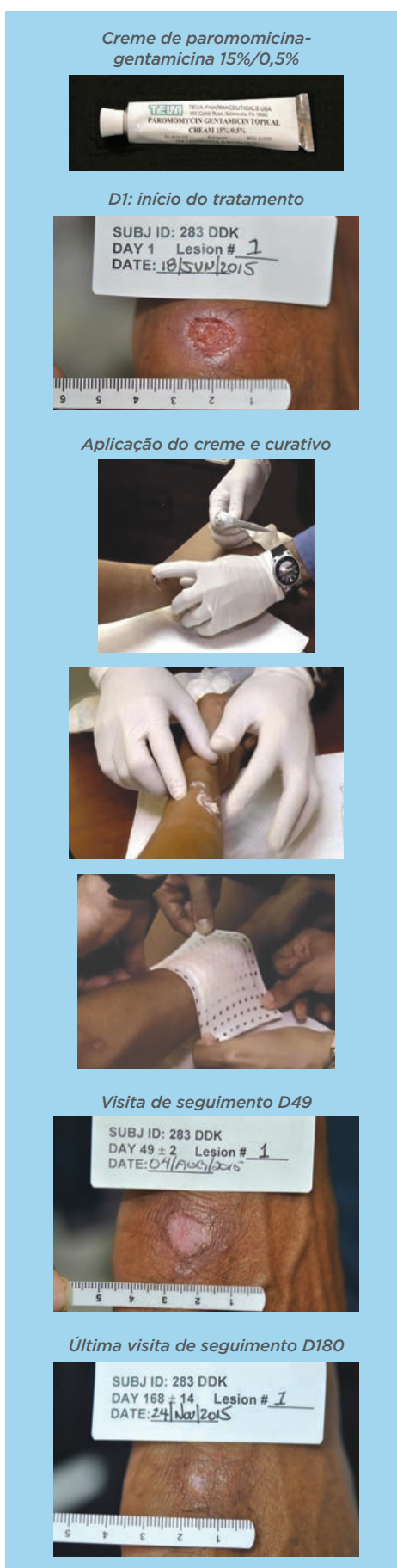
microscópico do material da lesão. Os participantes estavam, no entanto, saudáveis e sem evidência clínica de envolvimento mucoso.

Ao todo, 399 participantes com 1 a 10 lesões de LC foram tratados com aplicação tópica uma vez ao dia durante 20 dias. O desfecho primário de eficácia foi a porcentagem de participantes com cura clínica da lesão-índice com presença confirmada de *Leishmania*, sem recaída. A cura clínica da lesão-índice para paromomicina-gentamicina foi de 79% (IC de 95%; 72 a 84) e para a paromomicina em monoterapia foi de 78% (IC de 95%; 74 a 87) ($p=0,84$). A porcentagem de participantes menores de 12 anos e de 12 a 17 anos de idade que alcançaram a taxa de cura clínica final da lesão-índice foi de 84% e 82%, respectivamente.

Dos 399 participantes, 398 foram tipificados utilizando PCR/RFLP. Dentre eles, foi identificado um total de 312 (78%) com infecção por *L. panamensis*, 78 (20%) por *L. guyanensis* e 8 (2%) por *L. braziliensis*. Não houve diferença significativa na taxa de cura clínica final entre os grupos de tratamento em nenhuma das espécies identificadas.

Nenhum dos cremes foi relacionado a nenhuma toxicidade sistêmica severa ou grave, especificamente não foi observada nefrotoxicidade ou ototoxicidade relacionada a aminoglicosídeos. Reações no lugar da aplicação relacionadas ao tratamento tópico e dermatite de contato relacionada ao uso de bandagens foram frequentes.

Este ensaio demonstra que o tratamento tópico com um creme à base de paromomicina é uma alternativa potencial às recomendações atuais de tratamento para LC no Panamá. Um tratamento tópico oferece possíveis vantagens sobre os tratamentos sistêmicos, como os antimoniais pentavalentes, e poderia ser uma alternativa para tratar a LC em crianças ou em lugares onde a terapia parenteral não é factível. Também poderia ser estudado em ensaios futuros como parte de uma combinação terapêutica com agentes orais ou parenterais. •





EFETIVIDADE DA COMBINAÇÃO TERAPÊUTICA COM ESTIBOGLUCONATO DE SÓDIO MAIS PENTOXIFILINA VERSUS ESTIBOGLUCONATO DE SÓDIO EM MONOTERAPIA NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE MUCOSA NO PERU

FÁTIMA CONCHA-VELASCO, WILLY LESCANO, BRAULIO VALENCIA, ANA RAMOS, ALEJANDRO LLANOS-CUENTAS
Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt,
Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru



A leishmaniose tegumentar (LT) segue como um grave problema de saúde mundial. A leishmaniose mucosa (LM) é a forma mais grave e, ao mesmo tempo, a forma mais negligenciada da LT. A LM representa uma forma extrema da LT e geralmente é o resultado da disseminação metastásica de uma infecção cutânea. No período 2001 - 2017, na América Latina, foram notificados uma média de 55.317 casos/ano de LT e a proporção de casos da forma mucosa é de 3,94% (aproximadamente 2.180 casos), uma cifra que vem se mantendo estável na última década. Peru é um dos países com as maiores taxas de LM, com mais de 98% dos casos causados por *L. (V.) braziliensis*, e historicamente a taxa de cura com antimoniais pentavalentes (Sb^{5+}) é ao redor de 60%.

A gravidade da LM (leve, moderada e grave) depende do número de membranas mucosas afetadas e está intimamente relacionada com o nível de desequilíbrio na resposta imune do hospedeiro. A severidade é o principal fator associado à resposta terapêutica. A taxa de cura da forma leve tratada com Sb^{5+} é similar a da leishmaniose cutânea clássica (LC), enquanto na forma grave da doença a taxa de cura com Sb^{5+} é menor que 10%. Os antimoniais pentavalentes seguem como o tratamento de escolha no Peru e são indicados para todas as espécies de *Leishmania*. Temos evidências em estudos clínicos (mesmo que com um pequeno número de pacientes) que a combinação de antimonato de meglumina (atividade leishmanicida) mais pentoxifilina (atividade imunomoduladora) tem maior eficácia que a monoterapia com antimoniais para o tratamento da LM. Com base nestes achados temos avaliado a efetividade desta combinação através de um estudo de coorte retrospectivo no qual a efetividade da combinação de estibogluconato de sódio (SSG) na dose padrão, 20 mg Sb^{5+} /Kg/dia, intravenosa, mais pentoxifilina

(dose padrão de 400 mg 3x/dia, oralmente), ambos durante 30 dias consecutivos, foi comparado com a monoterapia de SSG na dose padrão. O estudo foi realizado no Programa de Leishmaniose (2005-2013) do Hospital/ Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt da Universidade Peruana Cayetano Heredia, onde se vem utilizando esta combinação há vários anos.

Os registros de casos consecutivos foram incluídos mediante uma amostragem sistemática segundo os critérios de inclusão: ≥ 18 anos de idade, com LM confirmada, que receberam algum dos esquemas nas doses mencionadas e aos que completaram o seguimento no dia 180. O critério de cura foi a reepitelização completa das lesões e a ausência de inflamação no dia 180. A avaliação foi realizada por um médico com experiência em leishmaniose. Selecionamos 234 pacientes segundo os critérios de inclusão e, destes, 205 (87,6%) passaram por uma avaliação de 180 dias depois do tratamento. Os grupos de estudo diferiram somente na proporção de mulheres (18% versus 82% de homens, $p = 0.02$). A efetividade da terapia combinada foi maior (78,8%, 52/66) em comparação com o SSG em monoterapia (61,2%, 85/139, $p = 0.01$). A diferença se manteve significativa (RR: 1,36, IC 95% 1,13-1,64, $p = 0.001$) depois de ajustar por gravidade, histórico de leishmaniose mucocutânea e sexo. A severidade da LM influencia em ambos os esquemas de tratamento. A taxa de cura em pacientes com gravidade moderada de LM foi de 63% com a combinação de SSG mais pentoxifilina versus 37% com SSG isolado.

Resumindo, o tratamento combinado com estibogluconato de sódio mais pentoxifilina foi mais eficaz que o estibogluconato de sódio isolado para a leishmaniose mucocutânea, aumentando a taxa de cura em aproximadamente 18 pontos. Este achado corrobora os resultados publicados anteriormente sobre a eficácia desta combinação na prática clínica de um centro de referência nacional do Ministério da Saúde no Peru. •

“Sofri 10 anos sem poder falar, comer direito e sem dinheiro para voltar ao médico.”

Eusebio Laine Alvarado, 68 anos, paciente de leishmaniose mucosa, Hospital Cayetano Heredia - Lima, Peru.



INTEGRANDO FONTES DE DADOS SOBRE A EFETIVIDADE DOS TRATAMENTOS DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA EM GRUPOS ETÁRIOS SUB-REPRESENTADOS

NANCY SARAIVA e NEAL ALEXANDER - Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas (CIDEIM), Cali, Colômbia



Um projeto de compartilhamento de dados que tem como objetivo reunir a evidência disponível sobre a efetividade dos tratamentos de leishmaniose em crianças e idosos, grupos que tendem a estar sub-representados em ensaios publicados.

Durante a 5ª reunião da redeLEISH, realizada no Rio de Janeiro em julho de 2018, os participantes identificaram a necessidade de gerar evidências para melhorar o manejo da leishmaniose cutânea em populações especiais que geralmente não estão incluídas nos ensaios clínicos e para quem as recomendações nacionais de tratamento atuais não dão indicações claras. Crianças de até 10 anos de idade e pacientes de 60 anos ou mais foram selecionados como população prioritária para um projeto piloto colaborativo de compartilhamento de dados.

Inclusão em ensaios clínicos

Os ensaios clínicos randomizados e controlados são considerados o padrão-ouro da pesquisa médica, particularmente na avaliação de novos tratamentos. Entretanto, uma crítica a estes ensaios, para a leishmaniose e outras condições, é que as pessoas incluídas nem sempre são suficientemente representativas de todos aqueles que poderiam se beneficiar do tratamento avaliado. Esta limitação afeta a sua generalização ou 'validade externa'. Um dos principais fatores que determina a inclusão ou exclusão dos participantes em ensaios clínicos é a idade. Em um dado momento acreditou-se que era preferível excluir as crianças e os idosos dos ensaios clínicos porque eram populações vulneráveis, mas atualmente é considerado antiético excluí-los a menos que haja um bom motivo. Do contrário, os possíveis riscos e benefícios para estes grupos não serão bem avaliados ou não estarão disponíveis para orientar seu tratamento. Consequentemente, os Institutos Nacionais de Saúde dos EUA, por exemplo, requerem que se justifique as exclusões baseadas na idade: é a chamada política de "Inclusão em todas as etapas da vida".

“Dor, choro e medo das injeções.”

Rodrigo Castillo Reyes, 2 anos, paciente de leishmaniose cutânea no Hospital Cayetano Heredia em Lima, Peru.



Mudança na exposição a leishmaniose

Existe a preocupação de que as mudanças ambientais como a deflorestação e o crescimento da agricultura intensiva estejam mudando o equilíbrio da transmissão da leishmaniose, das florestas até as zonas peri-domésticas. Isto levaria a um aumento da frequência de casos em idosos e crianças, já que a transmissão em áreas de florestas geralmente se associa com trabalhadores adultos. O Boletim Epidemiológico da Leishmaniose nas Américas de 2019 da OPAS mostrou que, numa faixa de países andinos que compreende a Bolívia, o Peru, o Equador, a Colômbia e a Venezuela, a proporção de casos de leishmaniose cutânea nos menores de dez anos vai de 7,2 a 15,9%, com índices ainda maiores entre crianças de vários países da América Central, superando 40% em El Salvador.

As crianças respondem de maneira diferente ao tratamento farmacológico

Dos poucos ensaios envolvendo o uso de medicamentos em crianças com leishmaniose, se constatou que elas respondem ao tratamento de forma diferente que os adultos. Uma explicação seria a alometria, que significa a forma com que as partes do corpo crescem a diferentes velocidades, o que resulta em uma mudança de proporções no corpo. Uma das consequências deste fenômeno é que a definição de doses na forma habitual, por quilograma, conduz a concentrações mais baixas em pessoas menores, especialmente em crianças. No entanto, a aplicabilidade desta constatação deve ser provada de forma mais sistemática, inclusive para um leque maior de medicamentos contra a leishmaniose.

Um projeto da redeLEISH de compartilhamento de dados para abordar esta lacuna do conhecimento

O TDR/OMS (Programa Especial de Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais) está financiando um projeto, liderado pela DNDi e o Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas (CIDEIM) na Colômbia, para apoiar o compartilhamento de dados entre os centros de tratamento de leishmaniose cutânea na Bolívia, Brasil, Colômbia e Peru. Este projeto recopilará, em um formato padrão, os resultados do tratamento farmacológico em crianças de até 10 anos e adultos de 60 anos ou mais com o objetivo de avaliar, para diferentes esquemas de medicamentos, as taxas de cura e os eventos adversos. Os resultados trarão mais clareza e segurança para a escolha de medicamentos para estes grupos etários.

Além de proporcionar evidência e recomendações aos programas nacionais de leishmaniose para o manejo de casos especiais, este projeto fortalecerá a colaboração entre instituições e integrará os membros da redeLEISH abrindo caminho para a criação de uma base de dados regional em leishmaniose cutânea. •



VARIANTE ATÍPICA DA *L. DONOVANI* INDUZINDO LEISHMANIOSE CUTÂNEA NO SRI LANKA: UMA AMEAÇA AOS ESFORÇOS DE ELIMINAÇÃO DA DOENÇA NA REGIÃO?

NADIRA D. KARUNAWEEERA
University of Colombo, Sri Lanka



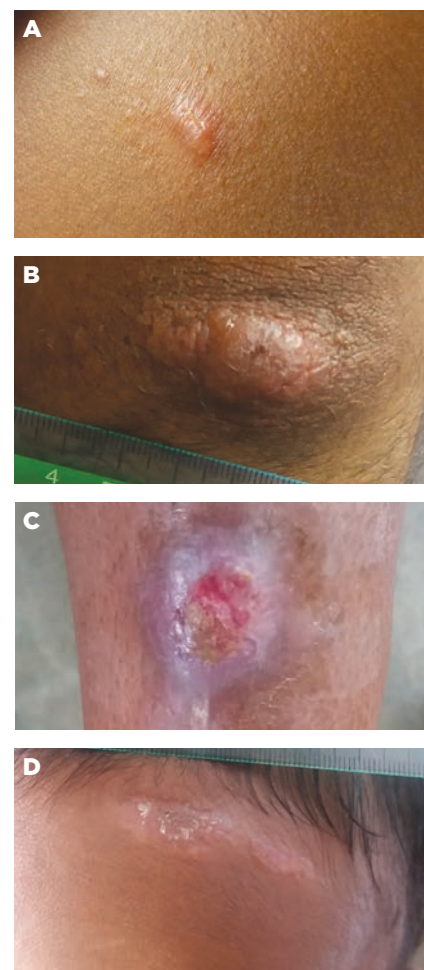
Antes do século XXI, a leishmaniose era considerada como uma doença exótica no Sri Lanka relacionada às viagens ao exterior e observada principalmente em quem voltava do Oriente Médio ou da África. O primeiro caso autóctone de leishmaniose cutânea (LC) foi notificado em 1992. Desde 2001, quando foi registrado um surto de LC na Província Centro-Norte, a leishmaniose se converteu em uma doença bem estabelecida neste país insular. Posteriormente foi observado um aumento regular, tanto na incidência como na dispersão geográfica dos casos. Entretanto, é provável que os números informados ao sistema nacional de saúde sejam uma representação insuficiente, e que a carga real da doença seja muito maior.

A maioria dos pacientes apresenta a forma cutânea, com somente uns poucos casos de leishmaniose visceral e mucosa. As manifestações clássicas da LC no Sri Lanka são pápulas insensíveis e sem prurido, nódulos ou úlceras com crostas, afetando áreas expostas do corpo, principalmente as superfícies de extensão dos membros e no rosto (ver Figura). Atualmente, a maioria dos médicos recorrem ao diagnóstico clínico devido a inúmeros fatores incluindo instalações de laboratório inadequadas para a confirmação do diagnóstico, grande quantidade de pacientes em clínicas lotadas, etc.

A primeira linha de tratamento é a aplicação intralesional de estibogluconato de sódio (SSG) que é administrado nas policlínicas de hospitais com unidades de dermatologia. Alguns médicos ainda utilizam a crioterapia (que era o modo de tratamento original praticado no Sri Lanka), disponível na maioria dos hospitais distritais. Ambas formas de tratamento requerem doses repetidas, várias visitas ao hospital (geralmente semanais) e resultam num fardo tanto para o paciente quanto para o sistema de saúde. A baixa resposta da LC ao tratamento com doses múltiplas de SSG intralesional já é amplamente reconhecida no país e motivo de preocupação. Novas formas de tratamento, por exemplo, a termoterapia baseada no princípio da radiofrequência, foram avaliadas com sucesso através de ensaios clínicos implementados localmente e obtiveram resultados alentadores. Consequentemente, estas opções de tratamento custo-efetivas serão provavelmente consideradas como alternativas viáveis para o futuro.

O agente causador de LC no Sri Lanka é a *L. donovani* MON-37. Esta espécie é bem conhecida como agente da LV humana em muitos países, incluindo a Índia, o país vizinho. O dermatotropismo da *L. donovani* observado no Sri Lanka foi, no entanto, notificado de forma ocasional em outros lugares, o que levou a pesquisas sobre a existência de cepas aparentemente atenuadas. Possivelmente o fator genético do hospedeiro agregado a fatores vetoriais poderiam estar influenciando no fenótipo das infecções por *L. donovani*, porém este debate ainda está em andamento. Apesar da evidência clínica local – construída por meio do seguimento a longo prazo de pacientes com LC – apontar para uma natureza essencialmente dermatotrópica da variante local (sem sinais nem sintomas de visceralização depois da aparente cura), os experimentos *ex vivo* confirmaram o potencial de visceralização desta variante de *L. donovani* mesmo que esta apresente características atenuadas. O sequenciamento completo do genoma em isolados de *L. donovani* de pacientes com LC infectados localmente e experimentos de genotipificação revelaram uma identidade genética singular dos isolados locais que formam um grupo distinto na árvore filogenética – separado, mas ao mesmo tempo próximo às demais cepas regionais de *L. donovani*. Isto sugere a presença histórica destes parasitas circulando localmente por períodos muito longos, mesmo que ainda estivessem ocultos aos olhos do sistema nacional de saúde. As primeiras evidências também indicam a existência de de uma base genética para a baixa capacidade de resposta ao SSG dos parasitas locais, hipótese atualmente sob investigação.

O provável vetor da LC no Sri Lanka foi identificado como *Phlebotomus argentipes*, a mesma espécie que se encontra em outras partes da região. Os estudos realizados até o momento apoiam a natureza antropofágica do vetor e as condições ambientais que favorecem a reprodução ao ar livre (mesmo que alguns estudos também sugiram a transmissão peri-doméstica e hábitos reprodutivos intradomiciliares). As pesquisas entomológicas



Tipos comuns de lesões de leishmaniose cutânea no Sri Lanka.
A: Pápula. B: Nódulo. C: Úlcera. D: Placa.

continuam elucidando os hábitos de comportamento do vetor, suas preferências de alimentação e o padrão de suscetibilidade aos inseticidas, propriedades biológicas importantes desde o ponto de vista operativo que embasarão estratégias futuras para o controle da doença.

As informações sobre os reservatórios continuam inconclusivas, mesmo que tradicionalmente se acredite que os únicos reservatórios da infecção por *L. donovani* sejam os humanos. Este ponto de vista tem sido questionado em muitas ocasiões, como por exemplo na origem do surto de leishmaniose no Sri Lanka, consequentemente estudos adicionais foram encomendados nesta área. Em geral, existem muitas perguntas que ainda permanecem sem resposta sobre a situação da leishmaniose no Sri Lanka e, neste contexto, não foram realizadas ações organizadas para controlar a doença a nível nacional.

Obviamente, são muitas as vantagens de se avançar em direção a eliminação da leishmaniose na região do sul da Ásia. Entretanto, seria oportuno fazer um balanço da situação atual na região e dos resultados do programa de eliminação em andamento desde 2005. As falhas identificadas devem ser entendidas como lacunas no conhecimento, por sua vez, estas lacunas devem ser abordadas através de estudos bem projetados e ideias inovadoras. O programa de eliminação precisa se reciclar com mecanismos de monitoramento necessários e também com as devidas considerações sobre os avanços recentes na região, como a presença de variantes atípicas de *L. donovani* que teriam o potencial de atuar em reservatórios. Estas novas e melhoradas estratégias garantiriam um maior sucesso do esforço regional na eliminação da leishmaniose induzida por *L. donovani*. •

PREFERÊNCIAS DE TRATAMENTO E AVALIAÇÃO DE CICATRIZES EM PACIENTES COM LEISHMANIOSE CUTÂNEA QUE RECEBEM TRATAMENTOS LOCAIS, SISTÊMICOS E COMBINADOS

LILIANA LÓPEZ CARVAJAL - Programa de Estudio y Control de Enfermedades Tropicales -PECET, Colômbia



Em 2010, atendendo a uma das recomendações da Assembleia Mundial da Saúde, foi realizado o segundo comitê de especialistas em leishmaniose, que teve por objetivo atualizar o relatório técnico de controle da doença, publicado em 1990. A versão revisada e atualizada das recomendações nacionais inclui a busca por alternativas terapêuticas para leishmaniose cutânea (LC) que sejam seguras, eficazes, acessíveis e, no que for possível, com vias de administração não-invasivas, ciclos de duração curtos e bons perfis de segurança. Além disso, encoraja a avaliação dos tratamentos no âmbito de estudos clínicos bem projetados, cujos resultados permitam tomar decisões terapêuticas baseadas em evidências.

Embora os pesquisadores da área estejam tratando de dar uma resposta às recomendações colocadas pela OMS no contexto da pesquisa terapêutica, até o momento, a apreciação da preferência de tratamentos por parte dos pacientes, assim como a avaliação da aparência das cicatrizes, era um componente raro nos estudos desenvolvidos. Diante disso, foi sugerido um estudo aliado a um ensaio clínico que tem os seguintes objetivos principais:

Desde a perspectiva do paciente

Determinar as preferências de tratamento dos pacientes que receberam antimoniais pentavalentes, termoterapia ou terapia combinada (termoterapia mais miltefosina) como tratamento para LC.

Desde o critério médico

Avaliar as cicatrizes de leishmaniose cutânea em pacientes tratados com as alternativas terapêuticas mencionadas.

O desenvolvimento do estudo está demarcado em cinco visitas de seguimento, distribuídas ao longo de seis meses contados a partir do início do tratamento. Cada visita tem um propósito específico: a primeira faz uma avaliação *a priori* das preferências de tratamento e se registram as características das lesões; a segunda, conduzida ao final do tratamento, tem por objetivo conhecer se estas preferências mudaram depois de ter recebido alguma das alternativas terapêuticas avaliadas; finalmente, as visitas 3, 4 e 5 focam na avaliação das cicatrizes.

A avaliação das preferências de tratamento para LC é realizada mediante uma hierarquização das opções terapêuticas e esquemas disponíveis, onde o paciente escolhe quais são, em seu conceito, as melhores alternativas terapêuticas para o manejo de sua doença. Para avaliar estas preferências,

o médico do estudo utiliza cartões que têm desenhados esquemas de tratamento locais, sistêmicos e combinados para LC. No momento da avaliação, o médico apresenta estes cartões aos pacientes e estes devem escolher quais são as três opções de sua preferência. Além disso, devem eleger uma ordem para a suas escolhas, onde a primeira opção corresponde ao melhor tratamento.

Por sua vez, a avaliação das características das cicatrizes é realizada por um dermatologista, que desconhece o tratamento que recebeu o paciente. Para esta apreciação se utiliza a escala Vancouver (VSS por sua sigla em inglês), instrumento validado para a avaliação de cicatrizes que leva em conta os seguintes aspectos: pigmentação, vascularidade, flexibilidade e altura. Atribuindo uma pontuação de 0 - 15, onde 0 é a melhor possível, a aplicação deste instrumento permite avaliar objetivamente as cicatrizes de LC.

Conhecer a preferência de tratamento para LC desde a perspectiva dos pacientes, bem como determinar se as diferentes alternativas terapêuticas podem ou não afetar a aparência da cicatriz, trará informações que serão de grande utilidade no momento de elaborar protocolos de manejo para a doença. •

ESQUEMA DAS AVALIAÇÕES DO ESTUDO:





LEISHMANÍACOS DE JALECO BRANCO E DE ROUPA CAMUFLADA

LINA BEATRIZ PINTO GARCÍA - Department of Science & Technology Studies, York University - Toronto, Canadá



Aqueles que pesquisam a leishmaniose gostam de chamar a si mesmos de leishmaníacos. Esta palavra ressalta o sentido de pertencimento a uma comunidade interessada em uma doença biologicamente diversa e fascinante que, apesar disso, segue sendo pouco conhecida. Entretanto, poucos leishmaníacos sabem da existência de outro grupo de pessoas que, mesmo que por razões muito distintas, também se sentem identificadas com este termo: os soldados do Exército colombiano afetados pela leishmaniose cutânea.

A Colômbia viveu um conflito armado de mais de 50 anos. Esta guerra prolongada e sangrenta se desenvolveu em múltiplos cenários, mas a selva representa o espaço emblemático do conflito. Nele, diferentes exércitos se enfrentaram historicamente, desde soldados das forças militares, até paramilitares de extrema direita e guerrilhas de extrema esquerda como as FARC (Forças Armadas Revolucionárias da Colômbia) ou o ELN (Exército da Liberação Nacional). Por este motivo, combatentes de todos os bandos constituem um dos grupos populacionais mais afetados pela leishmaniose na Colômbia. Em particular, costuma-se dizer que os soldados do Exército Nacional representam 50% dos casos reportados.

Esta cifra corresponde, entretanto, à situação epidemiológica da doença em meados dos anos 2000, quando o governo de Álvaro Uribe decidiu adotar uma estratégia militar ofensiva e aumentar o pé de força em 31,6%.¹ Nesse momento, milhares de soldados se adentraram na selva e permaneceram nela por meses para manter uma perseguição constante aos grupos guerrilheiros, principalmente às FARC. Com o posterior enfraquecimento da guerra entre 2012 e 2016, resultado das negociações de paz entre o governo de Juan Manuel Santos e as FARC, a presença de soldados na selva diminuiu. Segundo um funcionário do Ministério da Saúde,² em 2016, os membros do Exército já não representavam 50% senão 36% das cifras nacionais de leishmaniose.



Lata de lixo cheia de ampolas de Glucantime depois de um único dia de tratamento no CRL.

Para enfrentar o pico histórico de 9.682 casos de leishmaniose cutânea nas filas do Exército em 2005,³ a instituição adotou medidas drásticas para mitigar um problema que tinha se tornado estratégico nos tempos de guerra. Estabeleceu um programa institucional que incluiu a implementação de medidas preventivas e a criação do Centro de Recuperação de Leishmaniose (CRL): um centro exclusivo para militares ativos, especializado no manejo clínico da doença. Ainda hoje, todos os soldados que chegam a suas instalações recebem 20 mg/kg por dia de Glucantime® durante 20 dias consecutivos.⁴ Mesmo que a maioria passe uma só vez por esse tratamento tóxico e doloroso ao longo de suas vidas militares, muitos outros suportam o Glucantime® duas, três, quatro, cinco e até seis vezes.

Rafael Gómez⁵ é um soldado profissional com 12 anos de Exército que, em 2007, foi acometido pela primeira vez pela leishmaniose. Quando o tiraram da área de operações a úlcera estava muito grande, motivo pelo qual o tratamento com Glucantime® não funcionou. Outro ciclo completo de Glucantime® lhe foi aplicado. A lesão só cicatrizou desta vez. Entretanto, ao retornar a sua unidade militar, em dez dias teve que reingressar na selva e a leishmaniose reapareceu, mas em outras zonas do corpo. Novamente Glucantime®. Retornou a selva e em pouco tempo a lesão inicial voltou a se abrir. Como se tratava de uma lesão “antiga”, trataram-no com Pentamidina. Regressou aos seus trabalhos, mas, ao final de alguns meses, a leishmaniose voltou a se manifestar, desta vez, no rosto. Quando o conheci no CRL, em 2016, Rafael estava se recuperando de seu quinto tratamento. Preocupado e ainda muito abatido pelo Glucantime®, disse-me que quando lhe dessem alta iria fazer vários exames por sua conta, pois queria saber em que estado estava seu fígado, seu pâncreas e seus rins. Também queria entender por que não tinha podido ter filhos ainda, algo que — ele pressentia — estava relacionado com o tratamento.



Eu gostava bastante de correr. Já não aguento uma prova física de 2 milhas, não aguento: na metade da prova (...) tenho que caminhar porque já me dá como uma asfixia (...) Na área de operações acontece o mesmo, se levo muito peso e vou, digamos, subindo um declive ou um morro, tenho que fazer vários descansos porque não dou para subir de uma vez, como anteriormente (...) Já não, tenho que fazer várias paradas de 1, 2, 3 minutos e voltar outra vez a caminhar.”⁶

Os efeitos acumulados da toxicidade do Glucantime® e de outros medicamentos anti-leishmania nos corpos de soldados como Rafael se tornaram incalculáveis. Ao longo de mais de 50 anos de conflito armado, ninguém na Colômbia deu conta disso. Não sabemos o que acontece com o organismo depois de tantos ciclos de um tratamento tão nocivo. Não sabemos por que um corpo, por exemplo, nunca consegue recuperar seu peso, seu estado físico ou sua capacidade de se reproduzir inclusive logo após de um único tratamento. Não conhecemos os efeitos do Glucantime® com 10, 20 ou 30 anos depois de ter sido aplicado. Na realidade, não temos como responder várias dúvidas destes leishmaníacos de roupa camuflada — homens jovens que vem de famílias pobres, muitas delas de pequenos agricultores, que ingressam no Exército por necessidade.

Casos como o de Rafael não são comuns fora do Exército, mas se apresentam com frequência nesta instituição. Em um país onde o conflito armado é cotidiano, não podemos omitir os muitos homens — milhares de soldados — que passaram por estes ciclos repetitivos de toxicidade e agravamento por conta da leishmaniose. A violência que estes leishmaníacos enfrentam não termina na área de operações, mas continua quando a única alternativa que a biomedicina e a saúde pública têm para oferecer são uns medicamentos altamente tóxicos para tratar uma doença que sequer é fatal. Muitos decidem se retirar do Exército não pelos combates armados, senão porque não aguentam um ciclo a mais de tratamento da leishmaniose.

Estaríamos nós mesmos, como pesquisadores, dispostos a nos submeter a um tratamento de 20 dias de Glucantime® se alguma vez pegássemos leishmaniose? Se a resposta é negativa, vale a pena seguir recomendando e usando de forma sistêmica (a nível do corpo e do sistema de saúde de um país) um medicamento que não garante cura parasitológica? É válido usar quando existem alternativas como a termoterapia ou a aplicação intralesional do próprio Glucantime® para um grande número de casos? O que mais precisamos saber para impedir este dano? Quanto tempo mais devemos esperar? Como



Cabo Rodríguez,⁶ nervoso, olhando as injeções que estavam a ponto de lhe administrar no CRL.

devemos atuar, nós que temos o conhecimento e muito mais poder que um soldado para incidir na política pública?

Estas são algumas das reflexões e interrogações que se desencadeiam de um trabalho de pesquisa social enraizado nos campos da Antropologia Médica Crítica e dos Estudos Sociais da Ciência e da Tecnologia.⁷ Embora existam pesquisadores que, no âmbito da saúde, empregam métodos qualitativos, seu enfoque tende a se limitar aos estudos CAP (avaliação de Conhecimentos, Atitudes e Práticas). Sem negar seu mérito, estes trabalhos costumam ser de curto prazo, pragmáticos, e normalmente buscam facilitar ou avaliar a adoção de uma tecnologia particular por parte de uma comunidade específica. Entretanto, nosso trabalho como cientistas sociais é muito mais amplo e ambicioso que isso. Nossos objetos de estudo, nossas teorias e nossas metodologias se complexificam e desentranham um mundo que, no meu caso, está habitado não somente pela leishmaniose e pela ampla variedade de pessoas que se viram afetadas tanto por esta doença como pela guerra. De fato, me interessam igualmente os leishmaníacos de jaleco branco e os leishmaníacos de roupa camuflada. A realidade de ambos nos diz muito sobre o atravessamento da

saúde e da guerra na Colômbia. Experimentando de perto suas vivências — e as de muitos outros —, meu trabalho tenta ampliar nossos horizontes de conhecimento sobre esta tragédia que não somente vivemos na Colômbia, mas em outros contextos também dizimados pela violência e pelas doenças infecciosas. Busco propiciar diálogos e gerar outros tipos de reflexão. Por último, me interessa preparar o terreno para colaborações interdisciplinares que complexifiquem nosso entendimento do problema e enriqueçam nossa capacidade de imaginar soluções. •

Referências

- ¹Francisco Leal Buitrago, "Una Visión de la Seguridad Democrática en Colombia," *Análisis Político* 24, no. 73 (September 1, 2011): 3–36.
- ²Entrevista conduzida em Abril de 2017.
- ³Números proporcionados pela Dirección Sanitaria do Exército em Julho de 2017.
- ⁴Soldados de peso elevado recebem Glucantime® durante mais de 20 dias. O tratamento de soldados com leishmaniose mucocutânea é de 28 dias.
- ⁵Este nome é um pseudônimo.
- ⁶Entrevista conduzida em Outubro de 2016.
- ⁷Os Estudos Sociais de Ciência e Tecnologia — mais conhecidos como Science and Technology Studies ou STS — constituem um campo interdisciplinar que convoca cientistas sociais — principalmente antropólogos, sociólogos, historiadores e filósofos — e suas metodologias no estudo de temas marcados pela produção de conhecimento científico e o desenvolvimento de tecnologias.



LEISHMANIOSES E QUALIDADE DE VIDA

GLÁUCIA COTA e ENDI LANZA
Instituto René Rachou – Fiocruz Minas, Brasil



“*Contando os dias para sarar e retomar a vida.*”

Patrícia Campos,
paciente de
leishmaniose cutânea
no Hospital Júlio
Müller em Cuiabá,
Mato Grosso - Brasil.



A valorização dos desfechos clínicos e preferências de tratamento segundo o ponto de vista dos pacientes representa uma mudança atual importante no modelo de abordagem das doenças. Nas leishmanioses, a iniciativa recente do TDR-OMS¹ tem lançado luz sobre esta questão com a perspectiva de valorizar a saúde como um estado de bem-estar e qualidade de vida.

Algumas questões são reconhecidamente importantes para a compreensão do impacto das leishmanioses, como, por exemplo, a toxicidade relacionada aos medicamentos disponíveis, a responsabilidade do custeio do tratamento e as questões relativas ao acesso ao diagnóstico, que tendem a levar a um atraso no início da terapia adequada. Atentar para estes aspectos significa avaliar não somente os aspectos

clínicos cristalizados nos desfechos clássicos eficácia-acurácia e segurança, mas considerar também as dimensões biopsicossociais envolvidas na escolha das intervenções e tecnologias a serem implementadas, especialmente em programas públicos de saúde.

Alicerçado nesta perspectiva, um questionário abrangendo diversos domínios comprometidos pela leishmaniose cutânea localizada (LC) foi recentemente desenvolvido e validado como ferramenta para determinar o impacto desta doença na população brasileira². Por meio de avaliações qualitativas e psicométricas de questões envolvendo diversos aspectos da vida, tais como convívio social, familiar, sentimentos, renda e trabalho, um questionário com 25 questões foi proposto como instrumento para mensuração do impacto da LC. Resumidamente,

a aplicação do questionário gera uma pontuação final entre 0 e 100, sendo que tanto maior o escore, maior é o impacto.

Numa primeira aplicação do instrumento, observações relevantes foram feitas, com destaque para a diferença estatisticamente significativa na pontuação média reportada no item “Percepção sobre o tratamento e serviços de saúde” entre pacientes tratados com o antimoníato de meglumina por via endovenosa em comparação com pacientes tratados por infiltração intralesional. Da mesma forma, através do questionário, identificou-se que a ocorrência de eventos adversos durante o tratamento, a perda de dias de trabalho e a necessidade de arcar com custos relativos ao tratamento são condições significativamente associadas à percepção de maior

impacto na qualidade de vida dos pacientes.

Trata-se de observações com implicações diretas e significativas nas decisões em saúde, trazendo um elemento novo ao processo decisório que não pode mais ser ignorado. Esta e outras ferramentas de avaliação da percepção dos pacientes representam, em última análise, meios efetivos de promoção de participação social nas políticas públicas. Neste sentido, o uso rotineiro de tais estratégias de inclusão de pacientes nas decisões em saúde seriam um caminho irreversível de humanização e legitimação de políticas. Que seja só o começo! •

Referências

¹An international qualitative study exploring patients' experiences of cutaneous leishmaniasis: study set-up and protocol. *BMJ Open*. 2018; 8(6): e021372. Este é um estudo internacional qualitativo coordenado e financiado pelo TDR em colaboração com a DNDI.

²How cutaneous leishmaniasis and treatment impacts in the patients' lives: A cross-sectional study. *PLoS ONE* 14(1): e0211374.

LEISHMANIOSE CUTÂNEA DIFUSA: ESTIGMA E SOFRIMENTO POR UMA DOENÇA AINDA SEM SOLUÇÃO

MARCIA HUEB - Hospital Universitário Júlio Müller
- Universidade Federal do Mato Grosso, Brasil



Não. A leishmaniose tegumentar (LT) não é uma doença crônica. E nem são muitos os que sofrem sequelas irreversíveis, apesar dos poucos serem muitos quando se pensa que cada indivíduo é único. Cada um com a mucosa destruída em sua anatomia e em seu olfato é um universo inteiro contido de negligência, de não tratamento por precariedades várias ou tratamento de poucas opções e resultados. Esses não são poucos, são 5% de milhares de pessoas que apresentam LT. Mas há outros, muito menores em números, mas que facilmente transformam em não verdade o conceito de “doença não crônica”. São alguns poucos que sofrem com uma doença crônica, intratável, de sequelas irreversíveis, aliás, de doença e sequelas sempre presentes. São aqueles com leishmaniose cutânea difusa, uma forma de doença em que o sistema de defesa se encontra inativo para combater a leishmaniose: o doente não responde ao tratamento ou

responde por períodos muito curtos. Uma simples história nos traz a dimensão desta que é uma doença que não tem fim.

Adriana, 18 anos, há 13 convivendo com uma doença que se expressa na pele, com deformidades e marcas que a fazem ter uma vida diferente de todas as jovens de seu tempo. Chega até nós vinda de outro estado, com diagnóstico já estabelecido e muitos tratamentos. Carrega muitas lesões no rosto, mas também um sorriso que traz esperança e me comove, pois eu não tenho tão boas palavras e medicamentos para trazer o alimento que ela precisa. Um primeiro tratamento instituído – conhecido como o melhor dentre os piores para essa doença e que incrivelmente nunca lhe haviam ofertado – traz alívio por algum tempo. Para depois voltar, mas isso já é a mesma história em outro momento. Um pouco de melhora lhe traz um sorriso ainda maior, mas, com a certeza do temporário, a tristeza por detrás dele é irremediavelmente percebida.



Agora conheço um pouco mais da história dessa menina, sem a mãe desde pequena, com um pai, muitos irmãos e muitas carências, com sua vivência numa periferia sem acesso ao mínimo, de seus tratamentos interrompidos pela vida. E sei de sua vida atual, vivendo com uma família de “irmãos da igreja” e que, mesmo com todas as precariedades, consegue viajar semanalmente ou quinzenalmente os 300 km que nos separam. Adriana vem para receber um medicamento que não lhe devolve a vida que tem direito, mas traz um pouquinho de esperança de um tempo melhor. Assim vamos caminhando, eu com as minhas angústias e ela com seu sorriso e marcas. •

Adriana
Miranda,
18 anos,
vivendo desde
os 5 anos
com
leishmaniose
cutânea difusa.
Recentemente
acompanhada
pela equipe
da Dra.
Márcia Hueb
no Hospital
Universitário
Júlio Müller.





ABRAPLEISH

ABRAPleish é uma associação sem fins lucrativos destinada ao acolhimento do paciente portador de leishmanioses, em especial os portadores da forma tegumentar. Considerada há alguns anos uma doença negligenciada, as leishmanioses acometem inúmeras pessoas em diversas regiões do Brasil, não apenas no campo ou em regiões mais isoladas como as zonas de floresta, mas a doença vem se expandindo aos centros urbanos.

A solenidade que marcou a criação da ABRAPleish ocorreu no dia 12/09/2018, às 19 horas, na cidade de Ipiranga do Norte - Mato Grosso, no Plenário da Câmara de Vereadores. Ipiranga do Norte é um município endêmico para leishmaniose, onde existem alguns moradores portadores da doença, dentre eles Moacir Zini. Moacir apresenta a forma cutânea difusa, um caso raro e sem cura. Entretanto, ele não se contentou em apenas receber o tratamento. Junto a outros voluntários, Moacir Zini tem trabalhado na criação da primeira Associação Brasileira de Portadores de Leishmaniose (ABRAPleish), localizada atualmente em Ipiranga do Norte/MT. Um dos objetivos da associação é o acolhimento dos



Moacir Zini (centro), presidente da ABRAPleish, solenidade de criação da associação - Ipiranga do Norte - Mato Grosso, Brasil.

portadores de leishmaniose, de modo a esclarecer sobre o estigma da doença e apoiá-los nos momentos difíceis. Assim, buscamos uma forma de compartilhar e documentar as mais diversas experiências entre os membros. A associação também oferece auxílio, colabora na investigação de focos, atrai recursos

e promove a conscientização acerca da doença.

Recentemente, com a mudança de Moacir, presidente da associação, para Cuiabá-MT, a sede da ABRAPleish passará a se estabelecer na capital de Mato Grosso, facilitando o acesso ao Hospital Universitário Júlio Müller, um dos centros de referência no tratamento da doença no Brasil. •



ABRAPLEISH

Associação Brasileira de Portadores de Leishmaniose

AGRADECIMENTOS E CRÉDITOS:

A redeLEISH conta com o apoio do Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES), Ruta N, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos para Saúde do Ministério da Saúde - SCTIE/DECIT no âmbito do Acordo de Cooperação e Assistência Técnica firmado entre o Ministério da Saúde / Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE), FIOCRUZ e DNDi.

Conselho editorial:

Byron Arana, Joelle Rode, Mady Barbeitas e Marina Boni

Edição:

Mady Barbeitas

Produção:

Mady Barbeitas

Tradução e revisão:

Ipê Traduções, Mady Barbeitas e Karla Menezes

Créditos das fotos:

Vinicius Berger, Hermali Silva, Lina Beatriz Pinto García, Ananda Ribeiro Fretes, Leticia Silva e Mariana Abdalla

Desenho gráfico:

Bruno Silva e Charles Savry

DNDi

Drugs for Neglected Diseases *initiative*

Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas

Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas

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

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

APOIO:

