# InfoLEISH

Boletim informativo da redeLEISH - 7ª edição

Setembro de 2023

## EDITORIAL

O tempo é implacável, e 2030 está cada vez mais perto. O Roteiro para Doenças Tropicais Negligenciadas 2021-2030 da OMS estabelece metas e estratégias específicas e multissetoriais para o controle da leishmaniose cutânea (LC) no mundo, com o objetivo de detectar e notificar 85% de todos os casos de LC e tratar 95% dos casos detectados e notificados em todos os países onde a LC é endêmica. Foram identificadas três ações críticas: 1) desenvolvimento de um tratamento oral ou tópico que possa ser usado no nível dos centros de saúde; 2) disponibilização de testes de diagnóstico rápido (TDRs) para detecção e tratamento de casos; e 3) aprimoramento da vigilância e monitoramento do impacto das intervenções de controle.

À medida que o tempo passa, notamos com preocupação que, embora tenha havido algum progresso, as metas de controle da LC podem não ser alcançadas até 2030, como planejado.

A DNDi continua avançando no desenvolvimento de um medicamento oral em colaboração com seus parceiros e, agora, está planejando um estudo de prova de conceito para testar uma nova entidade química, com início esperado para 2024. Também esperamos concluir, em 2024, o estudo de doses múltiplas ascendentes do imunomodulador CpG D35, que está sendo realizado na Colômbia.

Vários grupos, em diferentes etapas clínicas, estão trabalhando com diversas formulações tópicas e mais um composto oral. No entanto, em vista da taxa de atrito de todos os compostos durante o desenvolvimento clínico, o tempo de condução dos estudos de Fase II e III, as necessidades de financiamento e todos os estudos de química, produção e controle que são exigidos por rigorosas autoridades regulatórias para o registro de um novo tratamento, acreditamos que nenhum dos tratamentos acima estará disponível até 2030.

Um fenômeno semelhante é observado no campo do diagnóstico: não há TDRs acessíveis e sensíveis para a detecção de casos de LC no nível da atenção primária. Observando o cenário internacional, tudo indica que um TDR para LC também não estará disponível até 2030.

Um dos maiores gargalos, que tem impacto crucial nos esforços de pesquisa e desenvolvimento de diagnósticos e tratamentos para a LC, ainda é a falta de financiamento. Por incrível que pareça, apesar de todas as evidências sobre a carga que a LC impõe na qualidade de vida, deficiência, segregação social e saúde mental dos pacientes, a maioria dos doadores, agências de financiamento e outras partes interessadas continua desconsiderando a LC como uma DTN importante. É preciso uma mudança radical para transformar essa visão e atrair mais recursos para a P&D em LC. Portanto, todos nós precisamos empreender urgentemente todos os esforços possíveis, em todas as oportunidades, para aumentar a conscientização sobre a LC.

BYRON ARANA, DNDi

## Sumário

01 Editorial

02 Desafios e ações urgentes para o diagnóstico da leishmaniose cutânea: um manifesto dos pesquisadores da redeLEISH

04 Avaliação de kit de detecção de antígeno por imunocromatografia para o diagnóstico de leishmaniose cutânea ulcerada em estudo multicêntrico no Brasil

06 Desenvolvimento do teste de intradermorreação de Montenegro de segunda geração no Brasil

07 Aplicativo da OMS para desenvolver capacidade em doenças tropicais negligenciadas de pele

08 AMPHODEPOT®, uma nova terapia de dose única para a leishmaniose cutânea

11 Ensaio clínico randomizado de MSF no Paquistão com novas modalidades de tratamento para leishmaniose cutânea causada pela *Leishmania tropica*

12 Fundo Estratégico da OPAS: melhorando o acesso e a disponibilidade de medicamentos para as leishmanioses

15 Perspectivas da mobilização social das pessoas afetadas pela leishmaniose

# DESAFIOS E AÇÕES URGENTES PARA O DIAGNÓSTICO DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA: UM MANIFESTO DOS PESQUISADORES DA REDELEISH

MARINA CERTO, JOELLE RODE e DIOGO GALVÃO, DNDi

A lacuna de inovação e acesso ao diagnóstico continua representando um dos grandes desafios para o controle da leishmaniose cutânea (LC) como um problema de saúde pública. O desenvolvimento de testes diagnósticos rápidos de alto desempenho e fáceis de usar na atenção primária é essencial para atingir as metas estabelecidas para a LC no Roteiro da Organização Mundial da Saúde (OMS) para as Doenças Tropicais Negligenciadas 2021-2030. Atualmente, a falta de ferramentas adequadas resulta em atrasos no diagnóstico e tratamento, aumentando o sofrimento e o risco de morbidade para as pessoas afetadas.

Para guiar essa necessidade de inovação, a Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND), juntamente com especialistas de regiões endêmicas, propôs um perfil de produto-alvo (TPP), aprovado pelo Grupo Técnico Consultivo para Diagnóstico de Doenças Tropicais Negligenciadas da OMS (WHO DTAG), que define os requisitos para o desenvolvimento de ferramentas de diagnóstico rápido para a leishmaniose dérmica.

Reconhecendo esta prioridade de P&D, os pesquisadores da redeLEISH lançaram em agosto de 2022, durante seu 7º encontro realizado no congresso internacional WorldLeish 7, um Manifesto voltado para a comunidade científica, autoridades sanitárias e financiadores, chamando a atenção para a necessidade urgente de desenvolvimento tecnológico de testes de diagnóstico de simples realização para a LC, guiado pelos critérios acordados no TPP. Frente à escassez de recursos, o documento ainda destaca a urgência em aumentar o incentivo e financiamento para todas as etapas do processo. De acordo com o último relatório do G-Finder[1], em 2021, apenas 200 mil dólares foram investidos em pesquisa e desenvolvimento (P&D) para o diagnóstico das leishmanioses, representando 0,5% do financiamento total para a doença (40 milhões de dólares).

É necessário um compromisso coordenado entre as partes interessadas para viabilizar o desenvolvimento, a validação, produção e implementação de novas ferramentas de diagnóstico adequadas para a doença. Além disso, é importante incentivar iniciativas que permitam o acesso dos pacientes afetados pela LC ao diagnóstico e tratamento precoce.

Para contribuir com as ações prioritárias elencadas no Manifesto e conforme recomendado na reunião da redeLEISH, foi criado um grupo de trabalho que conta com participação de vários colaboradores da rede.

Desde seu lançamento, o Manifesto foi divulgado em diversas mídias digitais e em congressos, como o Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (MEDTROP 2022) e o XVIII Congresso Colombiano de Parasitologia e Medicina Tropical. •

**A redeLEISH agradece o amplo apoio recebido e as mais de 700 assinaturas coletadas até maio de 2023. O Manifesto segue disponível para mais assinaturas. Apoie e divulgue essa iniciativa você também, acessando a petição online pelo QR Code ao lado.**

**Referências**

1. https://www.policycuresresearch.org/analysis/#45419007f46cdb352

# AVALIAÇÃO DE KIT DE DETECÇÃO DE ANTÍGENO POR IMUNOCROMATOGRAFIA PARA O DIAGNÓSTICO DE LEISHMANIOSE CUTÂNEA ULCERADA EM ESTUDO MULTICÊNTRICO NO BRASIL

MARIA INÊS FERNANDES PIMENTEL e LILIAN MOTTA CANTANHÊDE,
Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)

A leishmaniose tegumentar afetou, em média, 16.471 pessoas por ano no Brasil entre 2017 e 2021, cerca de 95% das vezes com a forma cutânea (LC)[1]. O diagnóstico diferencial engloba principalmente piodermites, micoses subcutâneas e sistêmicas, vasculopatias e câncer de pele. O diagnóstico correto é necessário para o início oportuno do tratamento específico, que é feito com medicações tóxicas e deve, de preferência, ser instituído mediante confirmação laboratorial. Tratar como LC uma afecção diferente pode piorar o prognóstico do paciente.

Na rede pública de saúde brasileira, o método mais acessível para o diagnóstico é o exame direto por meio da escarificação da lesão[2,3]. A complexidade, que exige estrutura laboratorial e profissionais especializados, e o custo elevado da histopatologia, da cultura e de exames moleculares[3] os tornam restritos a centros de referência. A coleta de material para exame direto por escarificação da úlcera é feita por um profissional de saúde treinado mesmo onde o médico não está disponível, não envolvendo anestesia, especialmente em condições de escassez de outros recursos laboratoriais[3]. A sensibilidade do exame direto com coloração para *Leishmania* varia conforme o local da coleta do material na lesão e a experiência do indivíduo que faz a leitura da lâmina[3].

Recentemente, foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) um kit diagnóstico, o LSH Cutânea ECO Teste[4], para detecção qualitativa por imunocromatografia com anticorpo específico anti-peroxidoxina de antígenos de espécies de *Leishmania* causadoras de leishmaniose cutânea, inclusive *L. (V.) braziliensis* e *L. (L.) amazonensis*. O resultado fica disponível em 20 a 30 minutos, com a vantagem adicional de o kit poder ser armazenado em temperatura ambiente (2°C a 30°C)[4]. Um teste rápido imunocromatográfico semelhante para detecção de antígeno de *Leishmania* foi avaliado no Suriname em área endêmica para *L. (V.) guyanensis*[5] e, no Peru, em área endêmica principalmente para *L. (V.) braziliensis*[6], com boa especificidade, porém menor sensibilidade quando comparado a PCR. No Afeganistão, o mesmo teste resultou em sensibilidade maior[7], o que poderia ser explicado pela diferença nas cargas parasitárias entre as espécies de *Leishmania* dos continentes asiático, europeu e africano em relação às Américas ou por diferenças antigênicas entre as espécies[6].

É importante ressaltar que, nas espécies de *Leishmania* frequentes no Brasil, especialmente em *L. braziliensis*, são conhecidas diferenças genotípicas que se expressam em fenótipos diversos[8]. Portanto, será realizado um estudo multicêntrico em diversas unidades de referência para LC em contextos geográficos e epidemiológicos distintos (Rio de Janeiro, Minas Gerais, São Paulo, Mato Grosso do Sul e Rondônia). Será avaliado o desempenho (sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo) do LSH Cutânea ECO Teste no diagnóstico da LC em amostras clínicas obtidas de pacientes com lesões cutâneas ulceradas que ainda não tenham sido submetidos a tratamento específico para LC. O resultado será comparado com o do exame parasitológico direto e da qPCR. O desempenho do teste será analisado de acordo com os diferentes instrumentos de coleta, as espécies infectantes e as cargas parasitárias. Este estudo permitirá avaliar um método diagnóstico rápido, de simples realização e interpretação, com potencial de uso no local de atendimento do paciente com suspeita de LC, o que representaria um grande avanço na assistência à saúde. •

**Referências**

1. BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS. Leishmaniose tegumentar americana – Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Brasil. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinannet/cnv/ltabr.def Acesso em 28/04/23.

2. Goto H, Lindoso JAL. Current diagnosis and treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Expert Rev Anti Infect. Ther. 2010; 8(4):419-33.

3. Mello CX, Madeira MF. Skin scraping is the most accessible technique for the parasitological diagnosis of American tegumentary l.eishmaniasis. Am J Trop Med Hyg. 2015; 92(5): 1082.

4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas. Produto LSH Cutânea ECO Teste. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/25351534657201773/ Acesso em 20/01/22.

5. Schallig HDFH, Hu RVP, Kent AD et al. Evaluation of point of care tests for the diagnosis of cutaneous leishmaniasis in Suriname. BMC Inf Dis. 2019; 19:25.

6. Grogl M, Joya CA, Saenz M, et al. Evaluation of a diagnostic device, CL Detect rapid test for the diagnosis of New World cutaneous leishmaniasis in Peru. PLoS Negl Trop Dis. 2023; 17(3): e0011054;

7. Vink MMT, Nahlzat SM, Rahimi H et al. Evaluation of point-of-care tests for cutaneous leishmaniasis diagnosis in Kabul, Afghanistan. EBioMedicine. 2018; 37: 453-60.

8. Silva CS, Guimarães LH, Silva JA, Magalhães V, Medina L, Queiroz A, Paulo Machado PRL, Schriefer A. Molecular epidemiology and in vitro evidence suggest that *Leishmania braziliensis* strain helps determine antimony response among American tegumentary leishmaniasis patients. Acta Tropica. 2018; 178:34-39.

# DESENVOLVIMENTO DO TESTE DE INTRADERMORREAÇÃO DE MONTENEGRO DE SEGUNDA GERAÇÃO NO BRASIL

FABIANO BORGES FIGUEIREDO e MONIQUE PAIVA DE CAMPOS,
Laboratório de Referência em Leishmanioses – Instituto Carlos Chagas – Fiocruz PR

As leishmanioses são causadas por protozoários do gênero *Leishmania*, transmitidos por flebotomíneos em diversas regiões da América Latina. Atualmente, mais de 1 bilhão de pessoas correm risco de infecção em áreas endêmicas, com mais de 1 milhão de novos casos anualmente. A leishmaniose cutânea (LC) é caracterizada por nódulos e úlceras, que se autolimitam em 3 a 18 meses, podendo deixar cicatrizes; já a forma mucosa é mais debilitante, com lesões em mucosas do nariz, da boca e da garganta que podem levar à desfiguração e, por vezes, à morte. No ser humano, a resposta imune mediada primariamente por células TH1 tem sido associada aos casos de LC e leishmaniose tegumentar americana (LTA), o que se reflete no desenvolvimento de métodos diagnósticos.

No Brasil, o Centro de Produção e Pesquisa de Imunobiológicos (CPPI) da Secretaria de Saúde do Estado do Paraná produzia e distribuía o antígeno de Montenegro, preservado com fenol a 0,4%, para o teste de intradermorreação de Montenegro (IDRM) para a Rede Pública de Saúde. No entanto, sua produção, que já era a única no mundo, foi interrompida em 2013 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que considerou a planta de produção deste antígeno inadequada para a sua classificação. Vale ressaltar que ainda hoje não se conhecem os agentes antigênicos responsáveis pela reação de hipersensibilidade tardia revelada pelo teste e que, sendo um teste de natureza alérgica e de uso *in vivo*, requer uma produção cuidadosamente padronizada e controlada. Dessa forma, torna-se evidente a urgência do desenvolvimento de um teste de IDRM que mantenha a fácil execução, alta sensibilidade e baixo custo, e que seja mais moderno e seguro, pela utilização de antígeno purificado ou semipurificado, à semelhança do antígeno proteico purificado para o diagnóstico da tuberculose.

Principalmente para as unidades de saúde, a falta do teste de IDRM teve impacto direto no diagnóstico da leishmaniose tegumentar e mucosa. Diversos casos ocorrem em locais de difícil acesso e com pouca oferta de exames diagnósticos, tais como cultura parasitológica, PCR e histopatologia. Nesses locais, o diagnóstico realizado por profissionais de saúde treinados para a realização do teste de IDRM contornava a falta de médicos para coleta de biópsias e laboratórios com infraestrutura para as outras técnicas diagnósticas, possibilitando um diagnóstico rápido e contribuindo para o sucesso do tratamento. Além disso, as lesões mucosas podem estar em um sítio anatômico de difícil coleta, o que dificulta o diagnóstico.

O teste de IDRM é essencial em um país como o Brasil, onde os casos são diversos e distribuídos por todo o território. A falta de recursos humanos na área da saúde em alguns locais e de recursos financeiros para a realização de técnicas diagnósticas mais complexas pioram a cronicidade da doença, dificultando o tratamento.

O desafio é produzir um teste de IDRM padronizado e em conformidade com as as normativas da Anvisa para fortalecer o controle da leishmaniose tegumentar e mucosa. •





# APLICATIVO DA OMS PARA DESENVOLVER CAPACIDADE EM DOENÇAS TROPICAIS NEGLIGENCIADAS DE PELE

JOSE ANTONIO RUIZ POSTIGO,
Organização Mundial da Saúde (OMS)

O Programa Global de Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs) da Organização Mundial da Saúde (OMS) incluiu o controle e o gerenciamento integrados de DTNs cutâneas como uma estratégia-chave do roteiro para 2021-2030, *"Acabando com a negligência para alcançar os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável"*.

A capacitação de profissionais de saúde não especializados da linha de frente é fundamental para identificar e manejar adequadamente doenças comuns de pele, pois, de modo geral, as DTNs cutâneas representam menos de 5% a 10% das afecções de pele normalmente observadas pelos clínicos no nível de atenção primária à saúde.

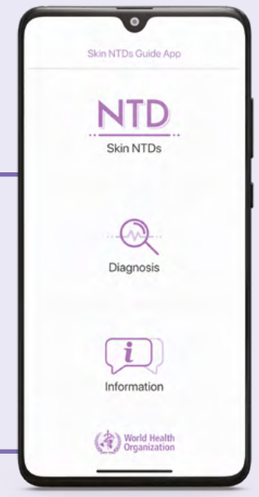
Em 2020, a OMS lançou um aplicativo móvel para facilitar o diagnóstico de DTNs da pele para fins de capacitação[1]. A versão atual, disponível gratuitamente para Android e iOS, funciona offline e tem um algoritmo que permite filtrar por país para saber quais DTNs cutâneas são endêmicas em cada local. O aplicativo fornece informações breves sobre o diagnóstico e tratamento de cada afecção e está disponível em inglês, francês, espanhol e português.

Em 2022, a OMS desenvolveu, em colaboração com a organização until No Leprosy Remains (NLR) e a Universal Doctor, uma versão beta do aplicativo que inclui doenças comuns de pele. A versão beta atual conta com dois algoritmos adicionais. O primeiro funciona offline para auxiliar na identificação de 24 doenças comuns e oito DTNs de pele. A OMS e a Universidade Aberta da Catalunha testaram essa versão em Gana e no Quênia, onde 44 usuários deram uma pontuação média de qualidade do aplicativo de 4/5, uma pontuação de qualidade subjetiva de 3,83/5 e um impacto percebido de 4,5/5.

O segundo algoritmo se baseia em inteligência artificial (IA) que classifica imagens enviadas pela internet para cinco DTNs cutâneas: úlcera de Buruli, leishmaniose cutânea, hanseníase, leishmaniose dérmica pós-calazar e bouba.

A OMS agora está adicionando todas as DTNs cutâneas ao algoritmo de IA e, em seguida, planeja testá-lo em campo em contextos clínicos reais. Além disso, a inclusão de IA para 24 doenças comuns de pele está sendo discutida com desenvolvedores de aplicativos.

**O link para fazer download da versão beta está disponível a pedido para quem quiser testá-la em campo. Entre em contato pelo e-mail postigoj@who.int.**




É importante enfatizar que o aplicativo da OMS se destina apenas para fins educacionais e, de forma alguma, deve ser considerado um dispositivo médico para diagnóstico. Ele fornece informações e classifica imagens para um número muito limitado de doenças, então é sempre possível que uma afecção não incluída no aplicativo esteja causando as lesões observadas pelo clínico. O principal público-alvo do aplicativo são profissionais de saúde não especializados, e ele não substitui a opinião de um dermatologista sempre que necessário, seja encaminhando o paciente ou por meio de consultas de teledermatologia.

A DNDi está colaborando com a OMS e compartilhando fotografias anônimas para treinar o algoritmo de IA do aplicativo. •

**Referência**

[1] https://www.who.int/news/item/16-07-2020-neglected-tropical-diseases-of-the-skin-who-launches-mobile-application-to-facilitate-diagnosis

# AMPHODEPOT®, UMA NOVA TERAPIA DE DOSE ÚNICA PARA A LEISHMANIOSE CUTÂNEA

BARTIRA ROSSI-BERGMANN, Instituto de Biofísica da UFRJ, e
ARIANE SOUSA-BATISTA, COPPE - UFRJ

A leishmaniose cutânea (LC) é a forma mais comum de leishmaniose, responsável por cerca de 90% dos casos no mundo. São estimados de 600 mil a 1 milhão de casos por ano (OMS, 2023). Em geral, as lesões cutâneas são circunscritas ao local da picada e persistem por meses ou anos, deixando cicatrizes permanentes após a cura. No Novo Mundo, as lesões raramente se curam sozinhas e podem evoluir para as formas mais graves, mucosa e difusa. As deformações resultantes da doença geram estigma social, problemas psicológicos e perda de status econômico, principalmente nas comunidades mais pobres (Bennis et al., 2018). Portanto, a LC deve ser tratada sem demora e de forma definitiva.

Em muitos países, o tratamento da LC ainda se baseia em séries de injeções intramusculares (I.M.) ou endovenosas (E.V.) com antimoniais pentavalentes ($Sb^V$), pentamidina ou anfotericina B (AmB), que são dolorosas, exigem visitas hospitalares frequentes e provocam toxidade sistêmica. Injeções parenterais de AmB lipossomal não têm a mesma eficácia para a LC do que para a leishmaniose visceral (LV), já que somente 0,1% da AmB injetada atinge a pele (Wijnant et al., 2018). Para reduzir a toxidade e aumentar a aceitação do tratamento pelo paciente com LC, a DNDi recomenda a busca de novas alternativas terapêuticas de uso oral ou tópico que sejam seguras e de efeito rápido (DNDi, 2023).

A miltefosina oral, antes restrita à LV, foi recentemente aprovada no Brasil para o tratamento da LC, mas com restrições devido ao seu efeito teratogênico e eficácia variável. Quanto às formulações de uso tópico desenvolvidas com paromomicina ou AmB, estas têm apresentado eficácia variável dependendo da espécie (Moradzadeh et al., 2019) ou são inócuas (Lopez et al., 2018). Fatores relacionados ao fármaco, como grande tamanho molecular (AmB) e baixa lipofilicidade (paromomicina), podem contribuir para a baixa permeação através da matriz lipídica do estrato córneo, assim como a hipertrofia da epiderme nas bordas das úlceras, onde se concentram os macrófagos infectados (Nylén e Eidsmo, 2012).

Devido à inexistência de tratamentos tópicos adequados, o tratamento local intralesional (I.L.) com $Sb^V$ vem ocupando a primeira escolha terapêutica para a leishmaniose cutânea localizada (LCL) não complicada, com no máximo três lesões de até 3 cm (OPAS, 2022). As injeções intradérmicas (I.D.) ou subcutâneas (S.C.) garantem que o fármaco atinja o sítio de infecção, maximizando sua concentração no tecido-alvo e minimizando a exposição sistêmica. No entanto, devido à alta hidrofilicidade e rápida absorção para a corrente sanguínea, volumes de até 5 mL de $Sb^V$ devem ser infiltrados por lesão, com reposições uma a duas vezes por semana durante três a cinco semanas (OPAS, 2022). Isso, além de doloroso, pode causar efeitos sistêmicos indesejáveis (Esfandiarpour et al., 2012), inviabilizando sua aplicação em pacientes pediátricos ou gestantes. Além disso, a necessidade de retornos frequentes aos postos médicos dificulta o acesso por pacientes de regiões remotas e de poucos recursos financeiros.

Para contornar as dificuldades com a absorção tópica e a indesejável absorção sistêmica, vislumbramos o encapsulamento em microesferas de matrizes poliméricas biodegradáveis como uma solução viável para a retenção do fármaco na derme. Além do efeito *depot*, a fagocitose das partículas pelos macrófagos pode favorecer o direcionamento para o parasita. Escolhemos um copolímero biocompatível e versátil, o PLGA — poli (ácido lático-co-glicólico) —, aprovado pela FDA e pela EMA para microesferas de liberação prolongada de medicamentos contra doenças crônicas como câncer de próstata, esquizofrenia e acromegalia (Wang et al., 2016), cujo tempo de liberação pode variar de um a seis meses a depender do tipo de PLGA empregado. Ao se degradar, o PLGA libera ácido lático e ácido glicólico, que são fisiológicos. Em nossa experiência, nem o $Sb^V$ (antimoniato de meglumina) nem o $Sb^{III}$ (trivalente) demonstraram boa compatibilidade com o polímero (dados não publicados). Usamos então uma chalcona sintética (CH8) bastante ativa contra a *Leishmania*, com propriedades hidrofóbicas e cristalinas mais adequadas para o encapsulamento, com a qual produzimos partículas de 6 µm de diâmetro e teor de 8% de CH8 na matriz polimérica (Sousa-Batista et al., 2018a). Esse desenvolvimento teve o apoio da GSK e demonstrou, em roedores infectados, a viabilidade da proposta de tratamento local em dose única. Alterações posteriores no método permitiram aumentar o teor de CH8 de 8% para 18% (Sousa-Batista et al., 2018b), sendo bastante vantajoso. Apesar de a segurança pré-clínica da formulação CH8/PLGA ter sido amplamente avaliada (Sousa-Batista et al., 2022), o emprego de um fármaco novo seria um entrave para a aprovação regulatória de uma terapia nova para a leishmaniose. Por isso decidiu-se investir primeiramente em um fármaco já aprovado.

Além de já ser amplamente usada na clínica, a AmB foi escolhida também por outras vantagens: 1) é o anti-*Leishmania* de maior eficácia disponível; 2) tem baixa probabilidade de indução de resistência; e 3) é de amplo espectro, útil em regiões onde várias espécies de *Leishmania* coexistem ou quando a identificação precisa da espécie não é possível. O maior desafio técnico foi seu caráter anfótero, que exigiu o desenvolvimento de um novo processo de encapsulamento. Foram produzidas partículas de AmB/PLGA, que registramos como AmphoDepot®, de diferentes tamanhos (0,5 µm a 20 µm), para efeito duplo *depot* e intracelular. Após a aplicação I.L. de 5 µg de AmB em dose única em lesões recentes ou estabelecidas em camundongos infectados com *L. amazonensis*, o AmphoDepot® mostrou-se mais eficaz no controle da carga parasitária (97%) em comparação com a AmB livre ou lipossomal (Ambisome®). Estudos farmacocinéticos mostraram que, após uma dose I.L. única, a AmB fica retida na lesão por pelo menos 15 dias, não sendo detectada na corrente sanguínea durante esse período, diferentemente da AmB li-

vre, que atinge pico plasmático em 12 horas e permanece circulando durante 24 horas (Sousa-Batista et al., 2019). A eficácia do AmphoDepot® foi confirmada em hamsters infectados com *L. braziliensis* (em preparação).

O AmphoDepot® foi ressintetizado com BPF em laboratório certificado da FUNED (Brasil) e esterilizado com radiação ionizante, mantendo suas propriedades físicas e químicas, para emprego em teste clínico com pacientes com LCL no estado de Minas Gerais, no Brasil (protocolo em ajuste). A princípio, o paciente deverá receber uma dose única de AmphoDepot® contendo 0,8 mg de AmB em 0,8 mL divididos em quatro pontos perilesionais na coorte de teste. Em caso de não remissão após um mês de seguimento, o paciente deverá receber uma segunda dose, com desfecho final de três meses após a dose 1. A coorte de controle deverá receber $Sb^V$ I.L.

É interessante destacar que o volume total de AmphoDepot® de 0,8 mL por lesão será seis vezes menor que os 5 mL da infiltração de $Sb^V$, o que deverá aumentar a adesão pelo paciente. A dose máxima prevista de AmphoDepot® S.C. para quatro lesões será de somente 45 µg/Kg (70 Kg), consideravelmente mais baixa que a dose diária de AmB desoxicolato I.V. (70.000 µg/Kg) ou AmB lipossomal I.V. (210.000 µg/Kg). Vale também ressaltar que o pó liófilo de AmphoDepot® é bastante estável à temperatura ambiente, o que é vantajoso para o transporte, armazenamento e uso em regiões tropicais com poucos recursos. Finalmente, como o TG do PLGA é de 42°C, espera-se que, em caso de baixa resposta terapêutica, a associação de AmphoDepot® com termoterapia em temperatura mais tolerável (por exemplo, 45°C), em vez da convencional de 50°C/30 segundos, possa acelerar a liberação local de AmB, promovendo uma cura mais rápida e segura. A combinação terapêutica AmphoDepot®-termoterapia está em andamento em testes pré-clínicos.

Espera-se, portanto, que essa nova terapia para a LCL possa trazer mais conforto e segurança para o paciente e reduzir os custos hospitalares do tratamento. •

## Referências


Bennis, I., De Brouwere, V., Belrhiti, Z. et al. Psychosocial burden of localised cutaneous Leishmaniasis: a scoping review. BMC Public Health 18, 358 (2018). https://doi.org/10.1186/s12889-018-5260-9

DNDi 2023, https://dndi.org/diseases/cutaneous-leishmaniasis/facts/ acessado em junho de 2023.

Esfandiarpour, I., Farajzadeh, S., Rahnama, Z., Fathabadi, E.A., Heshmatkhah, A., Adverse effects of intralesional meglumine antimoniate and its influence on clinical laboratory parameters in the treatment of cutaneous leishmaniasis. Int. J. Dermatol. 51:1221–1225 (2012).

López L, Vélez I, Asela C, Cruz C, Alves F, Robledo S,Arana,B. A phase II study to evaluate the safety and efficacy of topical 3% amphotericin B cream (Anfoleish) for the treatment of uncomplicated cutaneous leishmaniasis in Colombia. PLoS Negl Trop Dis 12(7): e0006653. (2018) https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006653

Moradzadeh R, Golmohammadi P, Ashraf H, Nadrian H, Fakoorziba MR. Effectiveness of Paromomycin on Cutaneous Leishmaniasis in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis. Iran J Med Sci. May;44(3):185-195. (2019).

Nylén S. and Eidsmo L. Tissue damage and immunity in cutaneous leishmaniasis. Parasite Immunology 34: 551-561 (2012)

OPAS 2022, Organização Pan-Americana da Saúde. Diretrizes para o tratamento das leishmanioses na Região das Américas. Segunda edição. Washington, DC. Disponível em https://doi.org/10.37774/9789275725030, acessado em junho de 2023.

Sousa-Batista AJ, Pacienza-Lima W, Arruda-Costa N, Falcão CAB, Ré MI, Rossi-Bergmann, B. Depot subcutaneous injection with chalcone CH8-loaded PLGA microspheres aiming at a single-dose treatment of cutaneous leishmaniasis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 62(3) eD1822-17 (2018a), DOI:10.1128/AAC.01822-17

Sousa-Batista, A.J.; Arruda-Costa N., Rossi-Bergmann B.and Ré M.I. Improved drug loading via spray drying of a chalcone implant for local treatment of cutaneous leishmaniasis, Drug Development and Industrial Pharmacy 44 (9) (2018b). DOI: 10.1080/03639045.2018.1461903

Sousa-Batista,A.J.; Pacienza-Lima,W., Ré,M.I. and Rossi-Bergmann B. Novel and safe single-dose treatment of cutaneous leishmaniasis with implantable amphotericin B-loaded microspheres. International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance 11:248-155 (2019). https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2019.06.001

Sousa-Batista, A.d.J.; Arruda-Costa, N.; Pacienza-Lima, W.; Carvalho-Gondim, F.; Santos, R.F.; Da-Silva, S.A.G.; Ré, M.I.; Rossi-Bergmann, B. In vivo safety and efficacy of chalcone-loaded microparticles with modified polymeric matrix against cutaneous leishmaniasis. Pharmaceutics, 15, 51 (2023). https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010051

Wang Y, Qu W, Choi SH. FDA's regulatory science program for generic PLA/PLGA-based drug products. Am Pharm Rev 19:5–9 (2016).

WHO 2023, https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis acessado em junho de 2023.

Wijnant, G., Bocxlaer, K. Van, Yardley, V., Harris, A., Murdan, S., Croft, S.L., AmBisome® treatment of murine cutaneous leishmaniasis: relation between skin pharmacokinetics and efficacy. Antimicrob. Agents Chemother. 62, e02009-17 (2018). https://doi.org/10.1128/AAC.02009-17






# ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DE MSF NO PAQUISTÃO COM NOVAS MODALIDADES DE TRATAMENTO PARA LEISHMANIOSE CUTÂNEA CAUSADA PELA *LEISHMANIA TROPICA*

KOERT RIJTMEYER,
Médicos Sem Fronteiras (MSF)

A leishmaniose cutânea (LC) é altamente endêmica no Paquistão e representa uma carga elevada para a saúde pública, causando uma estimativa de 50 mil a 100 mil novos casos todos os anos. As províncias mais afetadas são Baloquistão e Khyber Pakhtunkhwa, no oeste e no noroeste do Paquistão, onde a *Leishmania tropica* é a espécie predominante. Desde 2008, Médicos Sem Fronteiras (MSF) apoia o Ministério da Saúde com clínicas especializadas em LC que oferecem diagnóstico e tratamento gratuitamente em Quetta (Baloquistão) e Peshawar (Khyber Pakhtunkhwa), onde 40 mil pacientes já foram tratados até hoje.

Há décadas, o principal tratamento para a LC são injeções de antimoniais (antimoniato de meglumina ou estibogluconato de sódio). O tratamento consiste em três a quatro semanas de dolorosas injeções intralesionais ou injeções sistêmicas intramusculares, sendo que estas últimas podem causar toxicidade grave. Porém, o tratamento quase nunca está disponível nos hospitais públicos do Paquistão. Como a LC não é uma doença dérmica fatal, não é considerada prioridade de saúde pública, apesar da sua alta incidência e do enorme impacto psicossocial que causa para os pacientes e suas famílias.

Até hoje, além das injeções de antimoniais, não há uma opção de tratamento estabelecida baseada em evidências para a LC causada pela *L. tropica*. Opções alternativas de tratamento não estão disponíveis no Paquistão. As evidências da eficácia da termoterapia (ThermoMed®) contra a *L. tropica* são escassas e variam muito, mas essa pode ser uma opção atraente, já que envolve apenas uma sessão de tratamento. Outra opção de tratamento promissora é a miltefosina por via oral. A literatura apresenta evidências consideráveis sobre a eficácia da miltefosina no tratamento da LC causada por *L. major*, mas não houve estudos de avaliação da eficácia no caso de infecções por *L. tropica*. O tratamento oral beneficiaria os pacientes com LC, já que pode ser ministrado em unidades de saúde periféricas e em pacientes que têm contraindicações aos tratamentos com antimoniais sistêmicos (idosos e pessoas com doença cardíaca ou renal ou diabetes). A combinação de termoterapia com miltefosina pode ter como vantagem uma maior eficácia de duas terapias com modos de ação diferentes, além da redução da duração do tratamento com miltefosina.

Por esses motivos, nosso objetivo em um ensaio clínico randomizado é avaliar se a monoterapia com miltefosina (28 dias), a termoterapia (sessão única) e a combinação de miltefosina (21 dias) com termoterapia seriam alternativas de tratamento eficazes, seguras e toleráveis contra a LC, além de não inferiores comparadas ao padrão de tratamento com injeções intralesionais de antimoniato de meglumina. A intenção é atingir um tamanho de amostra de 208 participantes por braço (832 participantes no total).

O recrutamento dos participantes começou em outubro de 2022, em duas clínicas de MSF em Quetta. Um terceiro centro de investigação deve ser aberto ainda em 2023, na clínica de MSF em Peshawar. Uma análise de futilidade por braço está planejada para quando, pelo menos, 120 participantes (30 por braço do estudo) tiverem completado a visita nominal de seguimento no D91.

Após o estudo, esperamos ter uma alternativa de tratamento de primeira linha eficaz e segura, que possa ser ministrada em pacientes com leishmaniose cutânea causada pela *L. tropica* no nível de atenção primária à saúde. •

# FUNDO ESTRATÉGICO DA OPAS: MELHORANDO O ACESSO E A DISPONIBILIDADE DE MEDICAMENTOS PARA AS LEISHMANIOSES

CHRISTOPHER LIM, NORA GIRON AGUILAR e KEMEL HALLAR,
Fundo Estratégico OPAS/OMS

A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) continua apoiando os países onde as leishmanioses são endêmicas para fortalecer ações que visam alcançar as metas de controle e eliminação da doença como um problema de saúde pública. Isso ocorre dentro do mandato outorgado por iniciativa da OPAS para a eliminação de doenças e do roteiro da Organização Mundial da Saúde (OMS) para as doenças tropicais negligenciadas (2021-2035)[1].

Para alcançar os objetivos de controle da leishmaniose cutânea e de eliminação da leishmaniose visceral como um problema de saúde pública, foram promovidas ações como o acesso precoce ao diagnóstico, o tratamento adequado dos casos e a redução do contato entre pessoas e vetores a fim de reduzir a morbidade e a mortalidade das leishmanioses. De acordo com a estrutura integrada sustentável para eliminação de doenças de iniciativa da OPAS, o Fundo Estratégico da OPAS tem o mandato de apoiar os países para melhorar o acesso e a disponibilidade de medicamentos contra a leishmaniose que sejam seguros, eficazes e de qualidade, a preços acessíveis.

Desde 2004, o Fundo Estratégico inclui, em sua Lista de Medicamentos, medicamentos antileishmania como antimoniato de meglumina 300 mg/ml, anfotericina B lipossomal 50 mg, miltefosina 10 mg e 50 mg e isetionato de pentamidina 300 mg. Esses medicamentos constituem o arsenal terapêutico recomendado para os tratamentos sistêmicos da leishmaniose. A maioria dos países da região tem dificuldade em adquiri-los porque não estão disponíveis nos mercados farmacêuticos regionais e não contam com registro sanitário. Por isso, o Fundo Estratégico é uma das alternativas para obtê-los, graças aos acordos estabelecidos e às exceções emitidas pelos países membros para a importação desses produtos de alto valor sanitário.

Nos últimos cinco anos, o Fundo Estratégico adquiriu medicamentos para leishmaniose a preços acessíveis para 15 países das Américas, em especial aqueles que têm sido negociados dentro do marco do Comitê Consultivo de Compras da OMS (Figura 1).

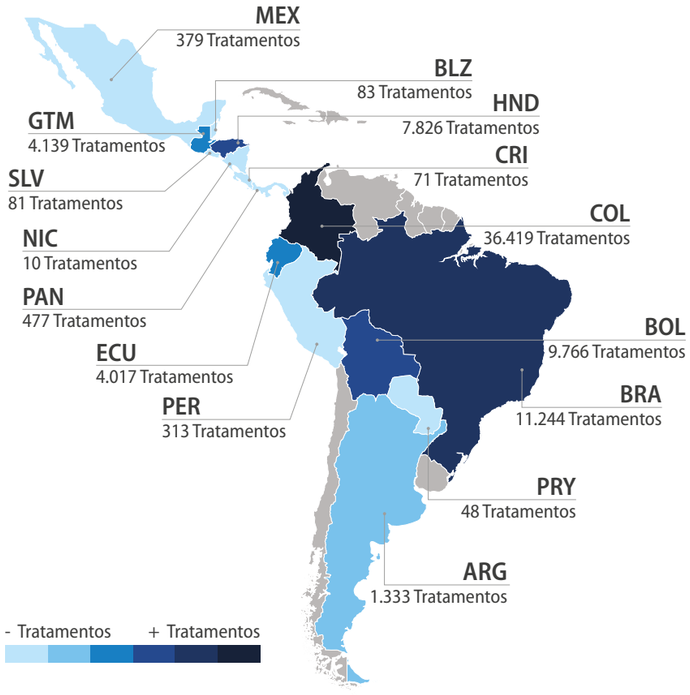



Figura 1: Aquisições de medicamentos para leishmaniose nos últimos cinco anos pelo Fundo Estratégico.

**Referências**

[1]Organização Panamericana da Saúde. Estrutura integrada sustentável para a eliminação de doenças transmissíveis nas Américas. Nota conceitual. Washington, D.C.: OPAS; 2019

O preço oferecido para os medicamentos antimoniais foi de US$ 1,53 por frasco e, para a anfotericina B lipossomal, US$ 16,25 por frasco, representando um custo aproximado de US$ 92 e US$ 1.000 por tratamento, respectivamente. No período de cinco anos (2018-2022), o Fundo Estratégico já adquiriu mais de 75 mil tratamentos (ver Tabela 1), divididos em seis produtos diferentes (ver Tabela 2).

**TABELA 1** - Número de tratamentos (ver nota de rodapé) adquiridos por meio do Fundo Estratégico, por país e medicamento

| País | Anfotericina B lipossomal 50 mg[1] | Antimoniato de meglumina 300 mg/ml[2] | Miltefosina 10 mg[3] | Miltefosina 50 mg[3] | Isoteniato de pentamidina 300 mg[4] | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Colômbia | 44 | 34.313 | 969 | 298 | 795 | 36.419 |
| Brasil | 5.663 | - | - | 3.356 | 2.225 | 11.244 |
| Bolívia | 167 | 9.332 | 190 | 77 | - | 9.766 |
| Honduras | 51 | 7.725 | 26 | 25 | - | 7.826 |
| Guatemala | - | 4.139 | - | - | - | 4.139 |
| Equador | - | 3.784 | - | 233 | - | 4.017 |
| Argentina | - | 1.333 | - | - | - | 1.333 |
| Panamá | - | - | 286 | 191 | - | 477 |
| México | - | 358 | - | 21 | - | 379 |
| Peru | - | - | - | 313 | - | 313 |
| Belize | - | 83 | - | - | - | 83 |
| El Salvador | 81 | - | - | - | - | 81 |
| Costa Rica | - | - | - | 71 | - | 71 |
| Paraguai | 48 | - | - | - | - | 48 |
| Nicarágua | 10 | - | - | - | - | 10 |
| **Total** | **6.079** | **61.067** | **1.471** | **4.585** | **3.020** | **76.206** |

[1]Tratamento padrão com anfotericina B lipossomal: 63 frascos

[2]Tratamento padrão com antimoniato de meglumina: 60 ampolas

[3]Tratamento padrão com miltefosina: 84 comprimidos

[4]Tratamento padrão com pentamidina: 10 frascos

**TABELA 2** - Preços referenciais para medicamentos contra leishmaniose pelo Fundo Estratégico da OPAS[5]

| Descrição do medicamento | Unidade de medida | Preço FOB/FCA (US$) | Custo do tratamento |
|---|---|---|---|
| Antimoniato de meglumina 300 mg/ml | Ampola | US$ 1,53 | US$ 92 |
| Anfotericina B lipossomal 50 mg | Frasco | US$ 16,25 | US$ 1.000 |
| Anfotericina B desoxicolato 50 mg | Frasco | US$ 4,82 | US$ 200 |
| Miltefosina 50 mg | Caixa com 56 cápsulas | US$ 110 | US$ 165 |
| Miltefosina 10 mg | Caixa com 56 cápsulas | US$ 150 | US$ 224 |
| Isoteniato de pentamidina 300 mg | Frasco | US$ 13,8 | US$ 138 |

Um dos desafios mais importantes na aquisição destes produtos é que alguns continuam sendo fabricados apenas por laboratórios inovadores. A falta de medicamentos genéricos produzidos por vários fornecedores é uma barreira importante para o acesso, já que essa situação torna muito difícil a negociação por preços mais baixos. Nessa linha, o Fundo Estratégico vem trabalhando com os países endêmicos para consolidar a demanda, promovendo a compra conjunta para obter preços mais acessíveis devido à economia de escala. No último ano, dez países da região enviaram suas estimativas para consolidar a demanda e permitir programar a produção e distribuição com os laboratórios fabricantes. Por sua vez, a visibilidade da demanda facilita a mitigação dos riscos causados por problemas com a produção, garantindo o fornecimento e a capacidade de produção e transporte.

O Fundo Estratégico vem contribuindo com cooperação técnica no planejamento e na consolidação da demanda destinada a atender às necessidades, desenvolver a gestão da aquisição de medicamentos e construir alianças estratégicas com outros parceiros e organismos de aquisição, visando viabilizar a demanda mundial e, assim, evitar o desabastecimento. Desse modo, foi possível melhorar o acesso a esses medicamentos, promover a qualidade e a eficiência das aquisições e aumentar a cobertura da população afetada. Da mesma forma, foi incluído, na lista do Fundo Estratégico, o equipamento de termoterapia recomendado para o tratamento local da leishmaniose cutânea localizada, de acordo com os critérios previamente definidos.

Em 2022, a Unidade Regional de Leishmaniose e o Fundo Estratégico da OPAS convidaram os ministérios da saúde de cinco países das Américas onde a leishmaniose é endêmica (Bolívia, Brasil, Colômbia, Guatemala e Nicarágua) para um encontro no qual foram compartilhados metodologias e cenários utilizados no planejamento da demanda por medicamentos e diagnósticos para leishmaniose. Esses países formam parte de subregiões diferentes e representam 94% dos casos de leishmaniose visceral e 65% dos casos de leishmaniose cutânea e mucocutânea. O encontro resultou na identificação de desafios e oportunidades na estimativa de necessidades e aquisição, e considerou-se desenvolver uma metodologia comum, validada e precisa, que seja aplicável em toda a região.

Além disso, a OPAS vem apoiando os países da região com doações de medicamentos de seu armazém regional de CDE, no Panamá, para responder ao abastecimento de pequenos volumes. Nos últimos dois anos, foram feitas, a partir do armazém, 18 distribuições de medicamentos para sete países endêmicos para leishmaniose, representando aproximadamente 230 tratamentos padrão. Esse é um esforço de diversos programas para o atendimento de emergências na região, e um estoque estratégico é mantido para evitar o desabastecimento.

O Fundo Estratégico continuará amparando o fortalecimento das ações para que as metas de controle e posterior eliminação da leishmaniose sejam atingidas. Além disso, seguirá trabalhando com os países da região para melhorar o acesso a medicamentos e insumos para o diagnóstico, a negociação de preços melhores, a busca por alternativas genéricas, o fortalecimento da capacidade de quantificação da demanda e compra conjunta e o fortalecimento da gestão da cadeia de suprimento, de modo a assegurar a disponibilidade oportuna de medicamentos nos serviços de saúde. •

**Referências**

[5]https://www.paho.org/es/fondo-estrategico-ops





# PERSPECTIVAS DA MOBILIZAÇÃO SOCIAL DAS PESSOAS AFETADAS PELA LEISHMANIOSE

DIOGO GALVÃO (DNDi) e FELIPE ROCHA (Projeto ECLIPSE)

A proposta deste artigo é destacar a importância de recuperarmos o legado deixado por Moacir Antônio Zini, presidente da Associação Brasileira de Portadores de Leishmaniose (ABRAPleish), que nos deixou em dezembro de 2020, ao reativar a mobilização social das pessoas afetadas pela leishmaniose.

Os pacientes acometidos por Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs), que já têm uma vulnerabilidade de base, correspondem a milhões de pessoas invisíveis e esquecidas pelos programas de controle e prevenção ou pela inovação da indústria farmacêutica. Por isso, a organização em torno de associações de pessoas afetadas é ainda mais estratégica. Já existem diversos estudos, e a própria História nos mostra a importância e o potencial dos movimentos sociais na saúde (vide a criação do Sistema Único de Saúde brasileiro), principalmente no engajamento e na definição de políticas e estratégias de saúde.

*"Com a morte do Moacir, a Associação perdeu a força. É um momento triste porque sei o quanto o Moacir lutou para conseguir levantar a ABRAPleish. No momento, estou vendo-a se desfazer aos poucos pelas dificuldades que enfrento sozinha para mantê-la viva, sem outros membros e com grandes dificuldades financeiras. Perder a associação será uma grande perda para mim e tantos outros pacientes que buscam incansavelmente visibilidade e serem ouvidos. No ano passado, quando pude estar no encontro do Fórum (Fórum Social Brasileiro para o Enfrentamento de Doenças Infecciosas e Negligenciadas), tive as esperanças renovadas. Tenho muitas ideias a serem colocadas em prática, mas preciso de apoio"*, comenta Talita Zini, viúva de Moacir e atual presidente da ABRAPleish.

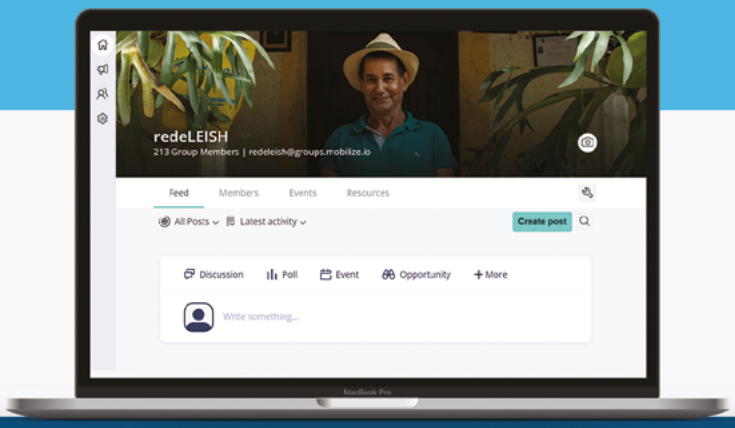
Portanto, a conformação de uma associação ativa de pessoas afetadas pela leishmaniose é primordial e urgente. É mais uma oportunidade para ampliar o controle social sobre a gestão pública, participar da elaboração de políticas de saúde, influenciar estratégias e tomadas de decisão, pressionar por investimentos em pesquisa e desenvolvimento voltados para a leishmaniose ou as DTNs em geral e exigir atenção em saúde e cuidados por meio do fortalecimento da atenção primária.

Nesse sentido, o ECLIPSE (Empoderando pessoas com leishmaniose cutânea: programa de intervenção para melhorar o itinerário do paciente e reduzir o estigma por meio da educação comunitária), um programa multicêntrico e um estudo global de investigação do impacto sociocultural da leishmaniose cutânea, que no Brasil está sendo implementado no Baixo Sul da Bahia, oferece uma oportunidade ímpar. A partir de grupos formados em cada comunidade que reúnem lideranças locais e outros atores-chave, o projeto estabeleceu uma rede participativa e integrada criada para discutir, pensar e/ou elaborar ações e práticas conjuntas no âmbito das necessidades e problemas ligados a saúde, territorialidade e engajamento.

O ECLIPSE e o FSBEDIN (Fórum Social Brasileiro para o Enfrentamento de Doenças Infecciosas e Negligenciadas) cumprem um papel-chave no sentido de finalmente conquistar uma mobilização social ativa dos pacientes afetados pela leishmaniose. Na última reunião do Fórum, realizada em novembro passado no âmbito do congresso MEDTROP 2022 representantes do ECLIPSE e da ABRAPleish estiveram presentes, o que deu origem a diversas conversas e propostas. Temos esperança de que, muito em breve, tenhamos novidades sobre a reativação ou conformação de uma associação com pautas concretas e evidentes, de forma a garantir finalmente uma atuação autônoma e sustentável. •

# Conheça o **novo webfórum** da **redeLEISH!**

Em dezembro de 2022, migramos para um **novo sistema**, **mais moderno** e **fácil de usar**




## Acesse a plataforma online junto com **especialistas de toda a América Latina** para receber e compartilhar **informações sobre pesquisas em leishmanioses**

O fórum funciona como uma rede social na qual você pode receber as atualizações também via e-mail. Os membros podem interagir e publicar novidades, o que facilita a comunicação entre os colaboradores. Dessa forma, incentivamos o compartilhamento de documentos e artigos científicos, a divulgação de eventos, o debate, o esclarecimento de dúvidas e a conexão com novos contatos.

**Faça sua inscrição** pelo **link** ou pelo **QR code**

**tinyurl.com/3sncc9z9**


EXPEDIENTE

**Conselho editorial:**
Byron Arana, Joelle Rode e Marina Certo

**Coordenação:**
Joelle Rode

**Produção:**
Camilla Muniz e Marina Certo

**Tradução:**
Carolina Alfaro e Scriba Traduções

**Revisão:**
Camilla Muniz, Carolina Alfaro, Joelle Rode, Lítero Traduções e Marina Certo

**Fotos:**
Sydelle Willow Smith-DNDi e Vinicius Berger-DNDi

**Diagramação:**
Alerta!design


DNDi
A melhor ciência para os mais negligenciados
20 Anos


**DNDi América Latina**
Rua São José, 70, sala 601- CEP 20010-020 - Rio de Janeiro, RJ - Brasil
Tel: +55 21 2529-0400 | www.dndial.org

**Sede DNDi**
15 Chemin Camille-Vidart 1202 - Genebra - Suíça
Tel: +41 22 906 9230 | Fax: +41 22 906 9231 | www.dndi.org