



Avanços no Tratamento das Imunodeficiências: Terapia de Reposição de Imunoglobulinas Perspectiva Brasil

Antonio Condino-Neto, MD, PhD, FAAAAI

Departamento de Imunologia – Instituto de Ciências de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo
The Jeffrey Modell Center São Paulo
Brasil





Attending to Warning Signs of Primary Immunodeficiency Diseases Across the Range of Clinical Practice

**Beatriz Tavares Costa-Carvalho • Anete Sevciovic Grumach • José Luis Franco •
Francisco Javier Espinosa-Rosales • Lily E. Leiva • Alejandra King • Oscar Porras •
Liliana Bezrodnik • Mathias Oleastro • Ricardo U. Sorensen • Antonio Condino-Neto**

Grupo de 406 doenças monogênicas que se manifestam com maior susceptibilidade a infecções, autoimunidade, autoinflamação, cancer, alergia e repercussões nos diversos órgãos e sistemas

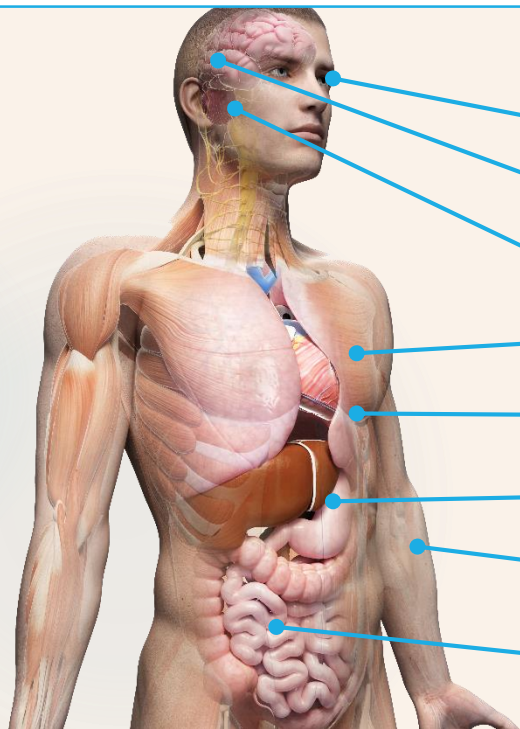
Erros Inatos da Imunidade¹

Doenças hereditárias causadas por defeitos no sistema imunológico

Classificadas de acordo com o setor do sistema imunológico primariamente acometido

1. Imunodeficiências combinadas de células T e B
2. Síndromes bem definidas associadas às IDs
3. Imunodeficiências predominantes de anticorpos
4. Doenças da desregulação imune
5. Defeitos congênitos de fagócitos
6. Defeitos na imunidade inata
7. Doenças autoinflamatórias
8. Deficiências do sistema complemento
9. Falência da medula óssea
10. Fenocópias de imunodeficiências primárias

Principais manifestações clínicas



Sinais e Sintomas¹

Condições alérgicas

Meningite e/ou sepse

Infecções sinusais e pulmonares recidivantes

Distúrbios autoimunes

Doenças granulomatosas

Infecções cutâneas

Infecções gastrointestinais

O Atraso no diagnóstico das IDPs pode resultar em Complicações e Ônus da Doença

Dano aos Órgãos

- Comprometimento da função pulmonar (doença pulmonar crônica, incluindo bronquiectasia, alterações fibróticas e insuficiência respiratória)^{1,2}
- Comprometimento da função digestiva (como diarreia ou má absorção)^{1,3}
- Comprometimento auditivo¹

O Atraso no diagnóstico das IDPs pode resultar em Complicações e Ônus da Doença

Ônus da Doença

- Hospitalizações⁴
- Dias perdidos frequentes no trabalho ou escola⁴
- Uso frequente de antibióticos ⁴
- Aumento do risco de mortalidade⁵

Prevalência

1 em 1200 indivíduos¹ (1:500 – 1:500000)

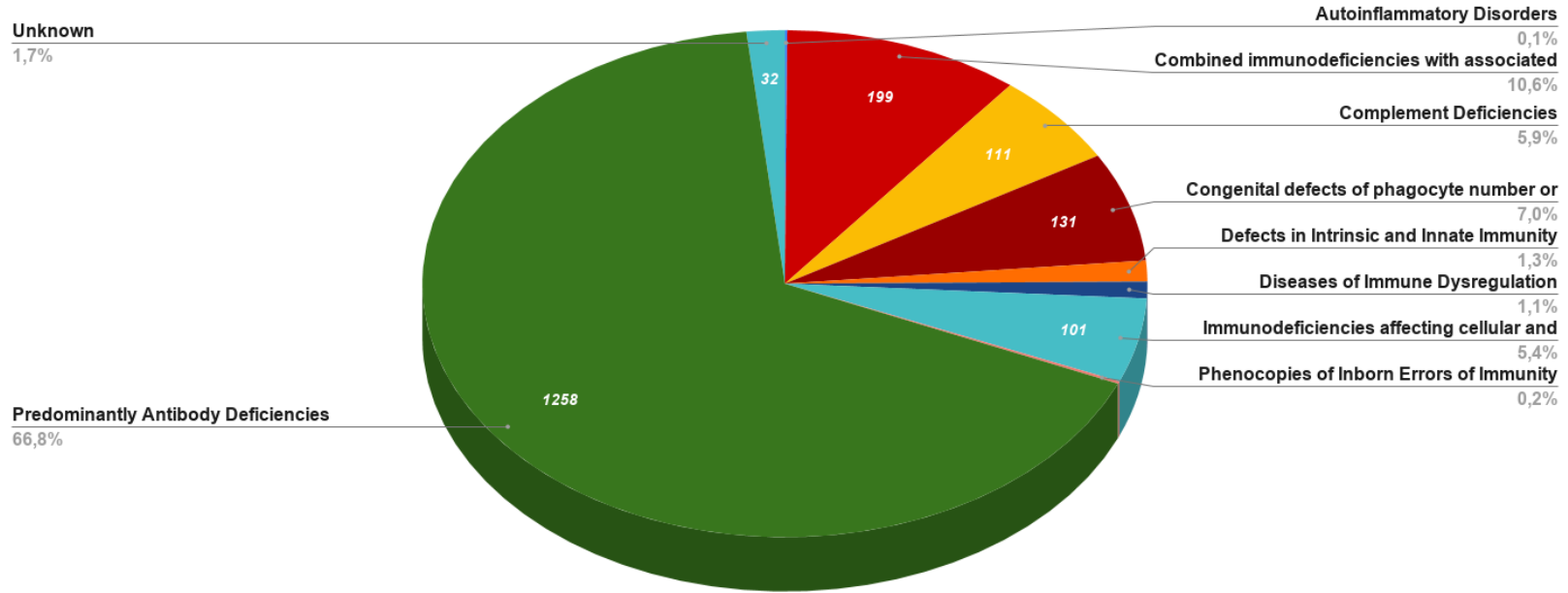
Em pacientes hospitalizados: 126,6 em 100.000 crianças em 2012 (EUA) ²



LASID Registry August 2020 : Brazil cases

Number of cases by type of disease - Brazil

1882 cases



Tratamentos Específicos¹

De acordo com a patologia e manifestação clínica

- Antibióticos precoce e por tempo prolongado
- Antifúngicos
- **Imunoglobulina Humana**
- Imunossupressores
- Imunobiológicos
- Transplante células-tronco
- Terapia Gênica

Tratamento adequado = diminuição de sequelas = impacto na morbidade e mortalidade

Uso de Imunoglobulina

Mais do que 2/3 dos pacientes diagnosticados com Imunodeficiências Primárias precisam, em algumas fases da vida ou durante toda a vida, do tratamento com Imunoglobulina¹.

Indicações IVIG aprovadas FDA

TABLE I. FDA-approved indications of IVIG

Disease state	No. of FDA-licensed products*	Indication †
PI disease, or primary humoral immunodeficiency	15	Indicated for the treatment of PI states, or for elevation of circulating antibody levels in PI, or for replacement therapy of PI states in which severe impairment of antibody forming capacity has been shown
Idiopathic thrombocytopenic purpura	7	Indicated when a rapid rise in platelet count is needed to prevent and/or control bleeding in idiopathic thrombocytopenic purpura, or to allow a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura to undergo surgery
B-cell CLL	2	Indicated for the prevention of bacterial infections in patients with hypogammaglobulinemia and/or recurrent bacterial infections associated with B-cell CLL
CIDP	2	Indicated for the treatment of CIDP to improve neuromuscular disability and impairment and for maintenance therapy to prevent relapse
KD	2	Indicated for the prevention of coronary artery aneurisms associated with Kawasaki disease
MMN	1	Indicated as a maintenance therapy to improve muscle strength and disability in adult patients with MMN
Bone marrow transplantation	0	Indicated for bone marrow transplant patients ≥ 20 y of age to decrease the risk of septicemia and other infections, interstitial pneumonia of infectious or idiopathic etiologies and acute GVHD in the first 100 d after transplantation
HIV infection	0	Indicated for pediatric patients with HIV infection to decrease the frequency of serious and minor bacterial infections and the frequency of hospitalization, and increase time free of serious bacterial infection

*Refer to Table XIII for specific details regarding individual products.

†Note the indications listed represent a cumulative summary of the indications listed for the range of products that carry that indication. For the specific details relating to a given indication refer to the prescriber information for each individual product.

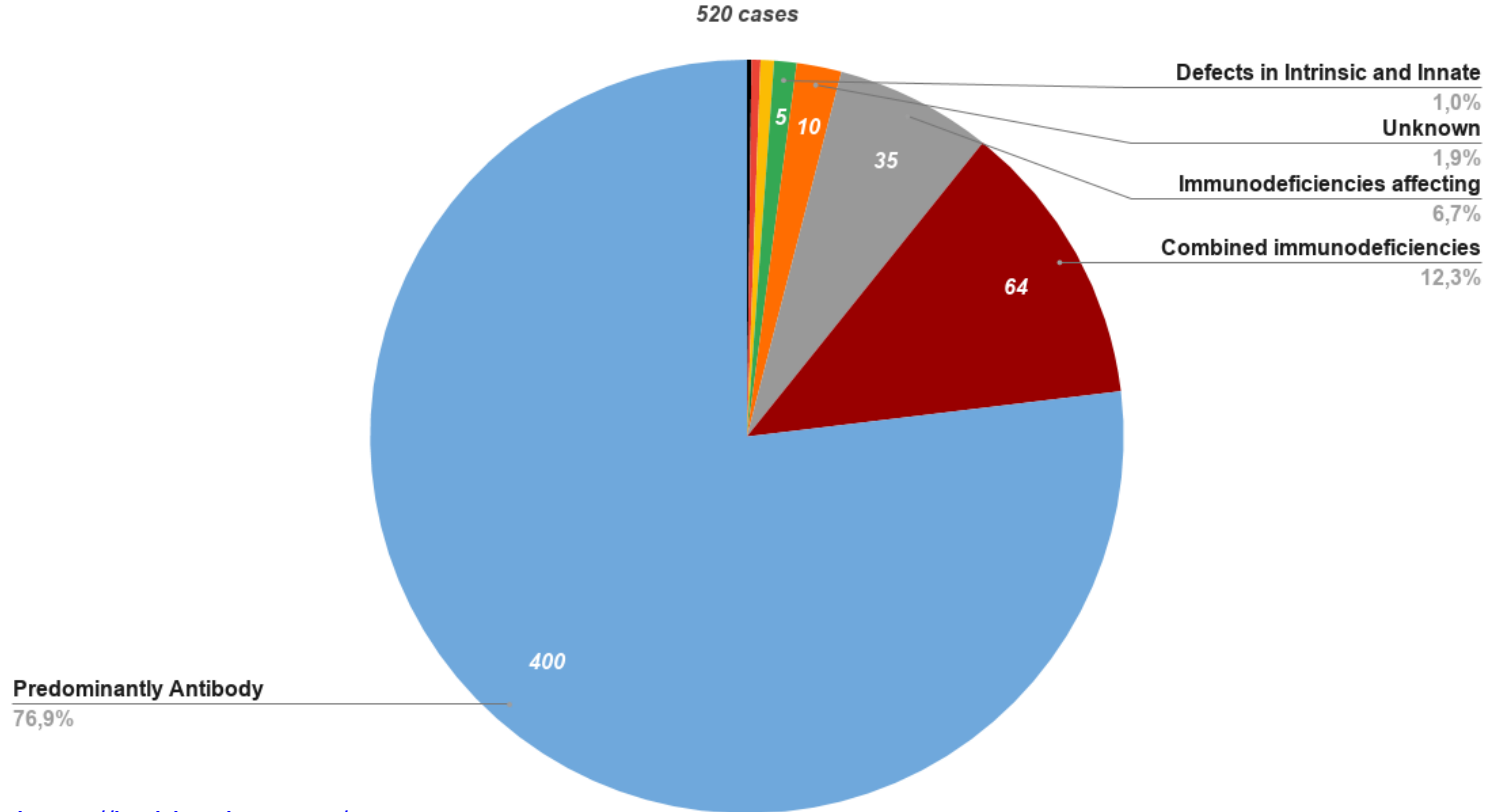
European Society for Immunodeficiencies

The European Society for Immunodeficiencies (ESID) recommends the following approach to determine when the administration of IVIG is indicated for reconstitution of serum immunoglobulins¹⁹:

- IgG <200 mg/dL: all patients (excluding children that may present with physiologic hypogammaglobulinaemia without severe infections)
- IgG levels 200–500 mg/dL: when the deficiency is identified and associated with recurrent infections
- IgG >500 mg/dL: when there is a deficiency in the formation of antibodies to specific antigens and serious or recurrent infections

LASID Registry August 2020 : Brazil cases

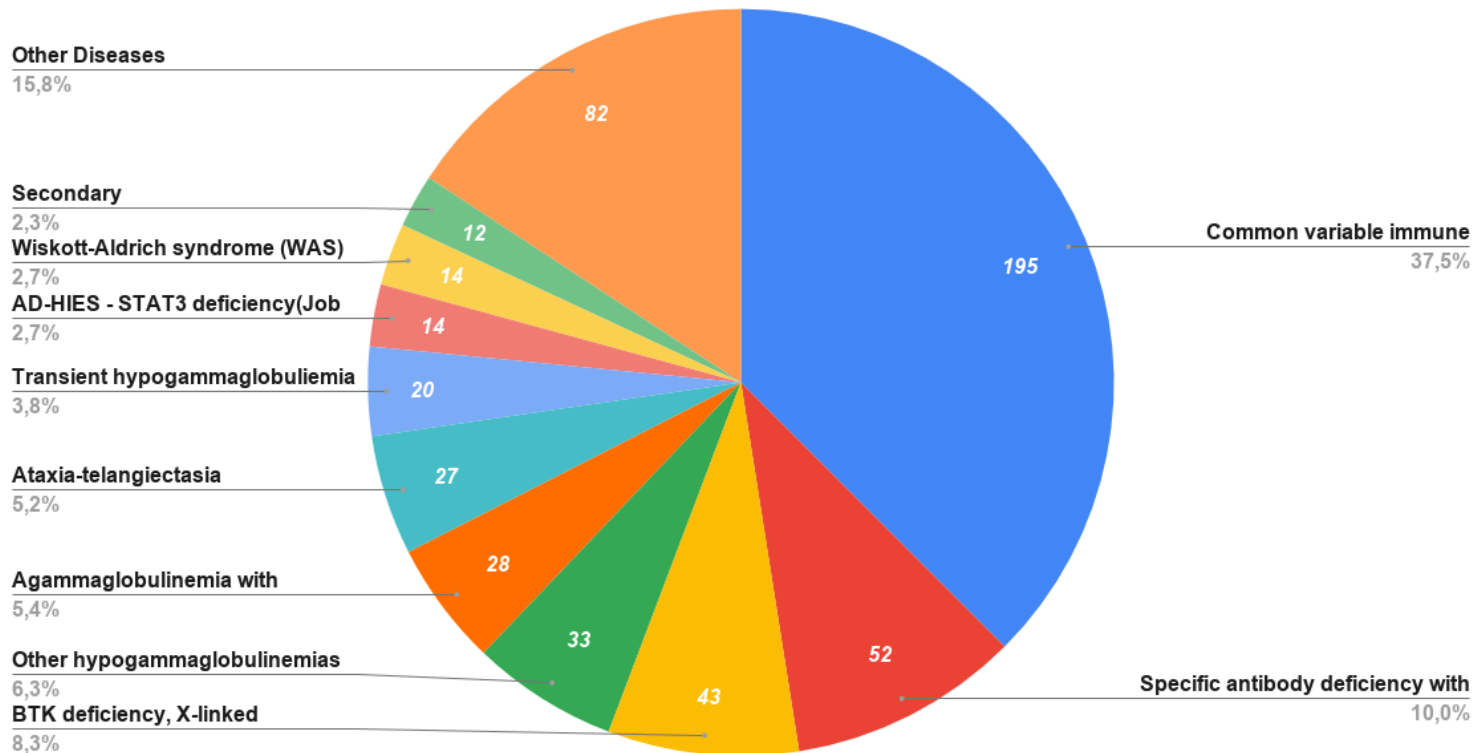
Types of diseases with immunoglobulin treatment



LASID Registry August 2020 : Brazil cases

Diseases with immunoglobulin treatment

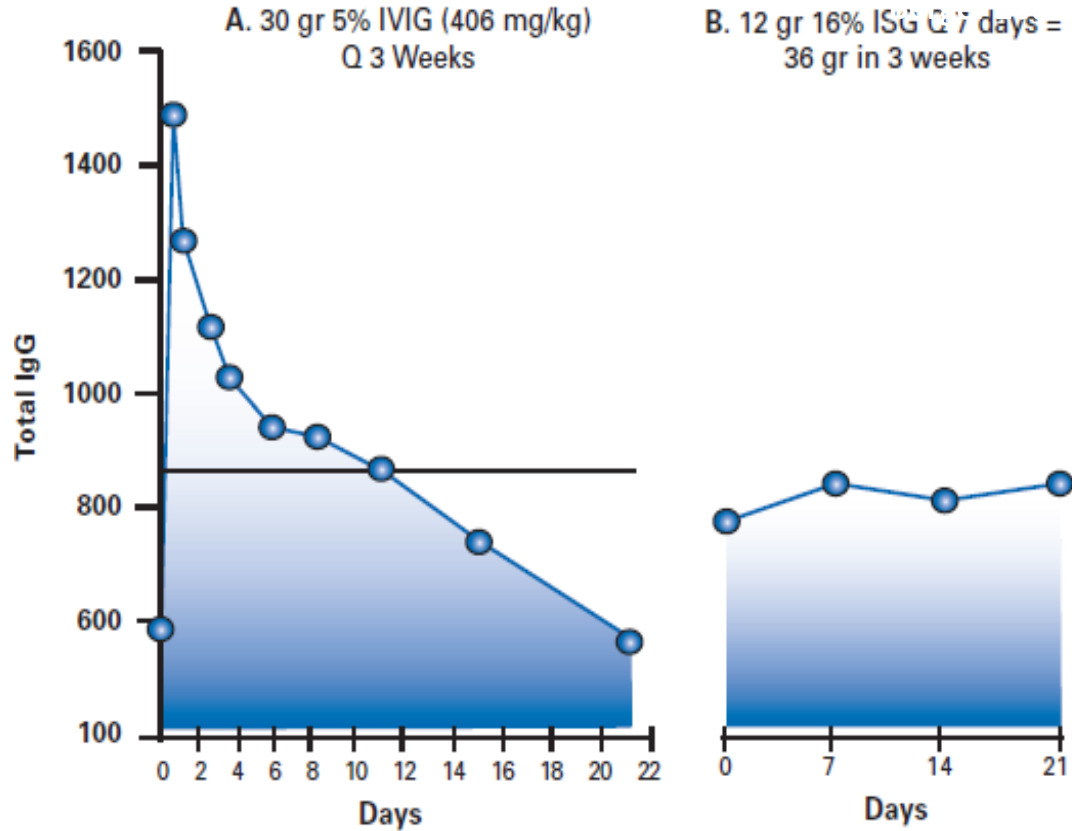
520 cases



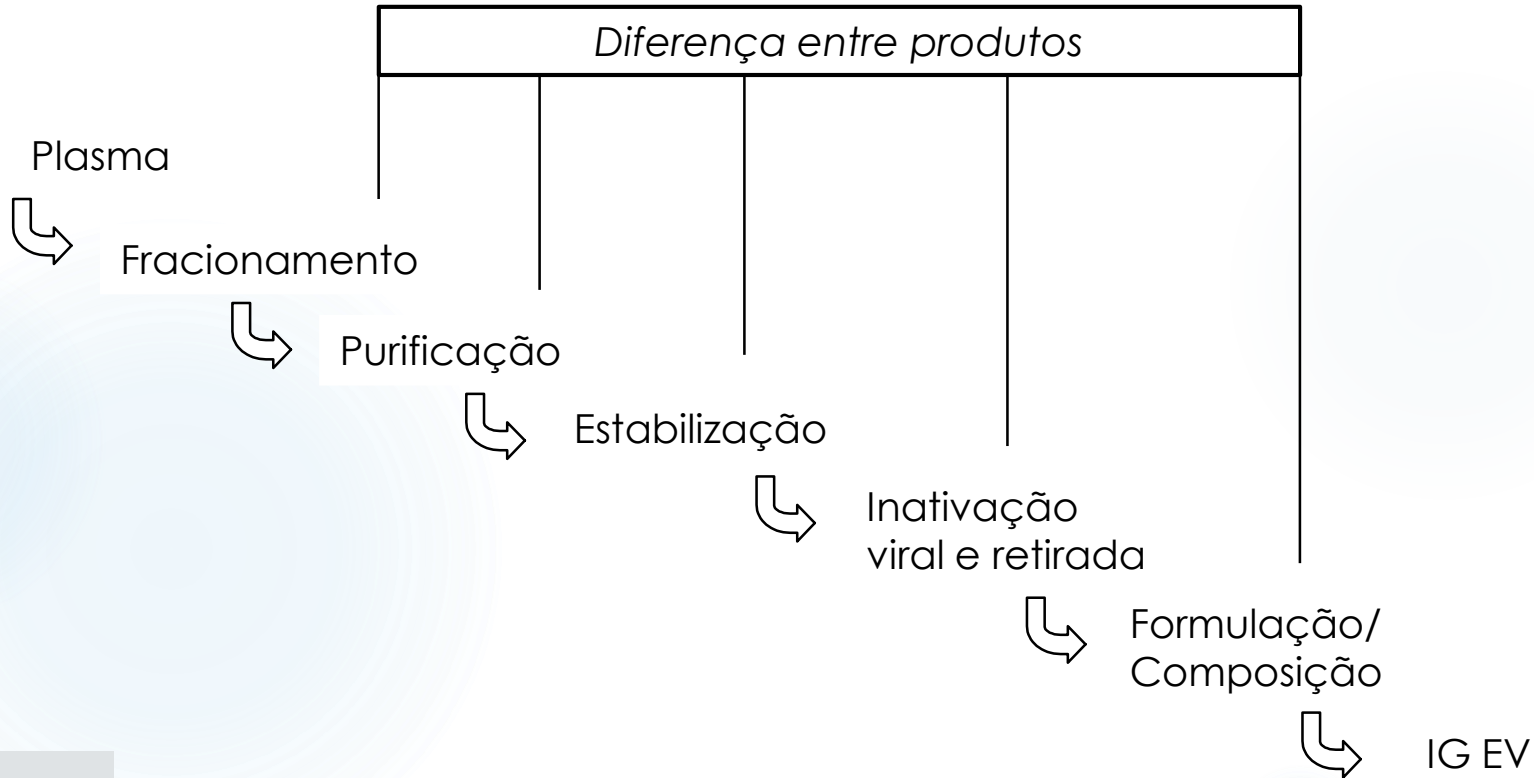
Imunoglobulinas humanas aprovadas no Brasil

Nome comercial	Fabricante	Forma farmacêutica	Concentração	Via de adm	Estabilizante
Sandoglobulina® Privigen®	CSL Behring	Líquida	10%	IV	Prolina
Endobulin Kiovig®	Takeda	Líquida	10%	IV e SC	Glicina
Flebogamma®	Grifols	Líquida	5 e 10%	IV	D-sorbitol
*Gamunex®	Grifols	Líquida	10%	IV e SC	Glicina
Imunoglobulin®	Blau	Líquida	5%	IV	Maltose
Octagam®	Octapharma	Líquida	5 e 10%	IV	Maltose
Tegeline®	LFB	Pó liofilizado	5%	IV	Sacarose
Hizentra®	CSL Behring	Líquida	20%	SC	Prolina
Hyqvia®	Takeda	Líquida	10% + hialuronidase	SC	Glicina
**Gammanorm®	Octapharma	Líquida	16,5%	SC	Glicina
**Cuvitru®	Takeda	Líquida	20%	SC	Glicina

Pharmacokinetics of IV and Sub-cu IgG



Imunoglobulinas: Há diferença entre os produtos ?



Diferenças entre os produtos

IgG monomérica: 76-99%

Dímeros de IgG: <1-17%

Polímeros de IgG: 0-2%

Fragmentos: 0-2%

IgA: 1-6100 µg/mL

IgM: 1-2500 µg/mL

Estabilizadores: açúcares (glicose, maltose, sacarose, sorbitol, manitol) e aminoácido (glicina, prolina)

Osmolalidade 192-1074 mOsm/L

pH: 4,25-7,4

Quais são os impactos clínicos das diferenças entre as

Fatores de risco do paciente	Fatores de risco da imunoglobulina intravenosa (IgIV)					
	Volume infundido	Presença de açúcar	Presença de sódio	Osmolalidade	pH	IgA
Cardiopatias	●		●	●		
Disfunção renal	●	●	●	●		
Anticorpos anti-IgA						●
Risco tromboembólico	●		●	●		
Diabetes		●				
Idosos	●	●	●	●		
Recém-nascidos	●		●	●	●	

Características dos tratamentos com imunoglobulina ¹⁻⁴

Característica	IGIV	IGSC
Número de sítios de infusão por infusão ¹	<ul style="list-style-type: none">• 1	<ul style="list-style-type: none">• 1 a 8
Frequência das infusões ¹	<ul style="list-style-type: none">• Geralmente administradas 1 vez cada 3-4 semanas	<ul style="list-style-type: none">• Geralmente administradas semanalmente ou quinzenalmente
Tempo médio de infusão por mês ²	<ul style="list-style-type: none">• 2,9 horas	<ul style="list-style-type: none">• 2 a 6 horas³
Biodisponibilidade ²	<ul style="list-style-type: none">• 100% da dose administrada	<ul style="list-style-type: none">• 67% da dose administrada³
Risco de EAs locais ¹	<ul style="list-style-type: none">• Inferior a IGSC	<ul style="list-style-type: none">• Superior a IGIV ⁴
Risco de EAs sistêmicos ¹	<ul style="list-style-type: none">• Superior a IGSC	<ul style="list-style-type: none">• Inferior a IGIV ⁴
Variação dos níveis de IG (máximo ao mínimo) ²	<ul style="list-style-type: none">• Elevada	<ul style="list-style-type: none">• Baixa
Opções de administração ¹	<ul style="list-style-type: none">• Exige acesso venoso	<ul style="list-style-type: none">• Sem necessidade de acesso venoso

IG= Imunoglobulina, IGIV= Imunoglobulina Intravenosa, IGSC= Imunoglobulina Subcutânea, EA = Evento Adverso.

A escolha da terapia com IgG

Doses alvo de IgG a serem alcançadas mensalmente

Frequência e via de administração

O dispositivo usado para administração

O volume e velocidade de infusão

Nível de IgG recomendado ao final de um ciclo de infusão (nível mínimo)

Número de Locais de Infusão

Indicações de troca de reposição de IgG por via subcutânea

Falha de acesso venoso

Efeitos colaterais sistêmicos

Dificuldade de acesso às unidades de saúde

Mau controle clínico

Níveis inadequados de IgG sérica

Eficácia, segurança e flexibilidade no tratamento das IDPs com IgSC 20% Pro



Terapia de reposição de imunoglobulinas em adultos e crianças/adolescentes (faixa de 0 a 18 anos) :

- Agamaglobulinemia e hipogamaglobulinemia congênitas;
- Imunodeficiência variável comum;
- Imunodeficiência combinada grave e síndrome de Wiskott-Aldrich;
- Deficiências de subclasses de IgG com infecções recorrentes.
- Hipogamaglobulinemia e infecções recorrentes em pacientes com mieloma múltiplo (MM) ou leucemia linfocítica crônica (LLC).

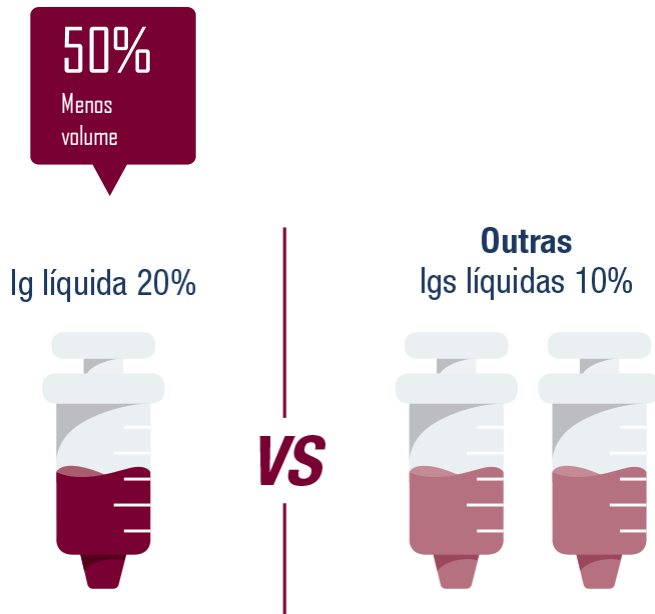
Terapia imunomoduladora (adultos exclusivamente):

- Polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDC) como
Terapia de manutenção para prevenir a recidiva da disfunção e perda neuromuscular, em pacientes previamente estabilizados com imunoglobulina intravenosa

IGSC20% Pro

Menor volume proporciona maior conforto e menor de tempo de infusão

- Administração via método **push** ou **bomba de infusão**.
- A critério médico, tratamento **hospitalar** ou **domiciliar**, após capacitação adequada do paciente.



❖ Métodos aprovados pela

ANVISA em bula vigente no Brasil.

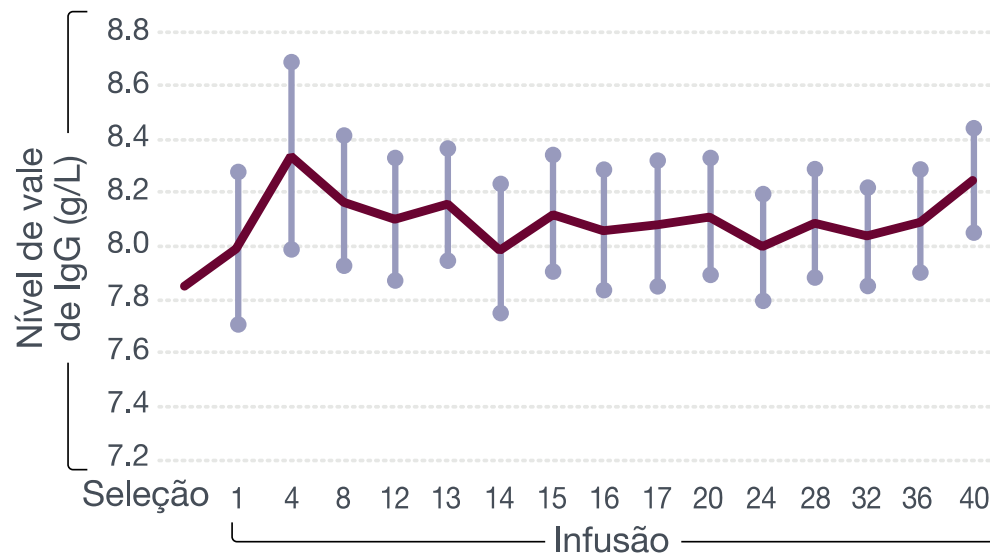
IGSC20% Pro

Resultado primário de eficácia

Estudo europeu

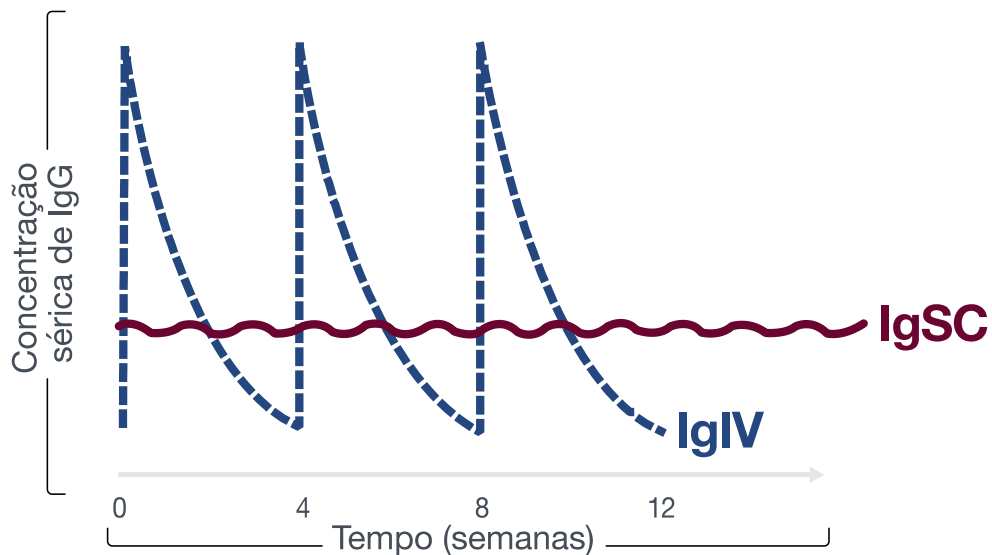
Níveis séricos de Cvale de IgG por visita (ITT)1

- Os níveis de vale médios variaram entre 7,99 g/L e 8,25 g/L
- Cvale média foi 8,1% maior que a Cvale com terapias anteriores de IVIG ou SCIGI
c= Concentração plasmática

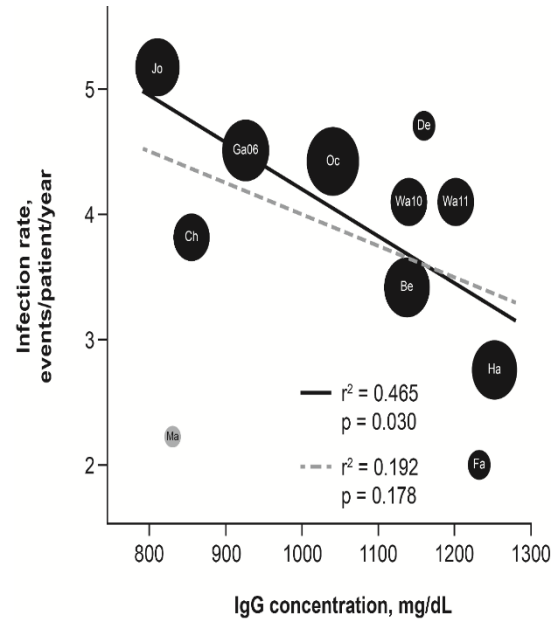
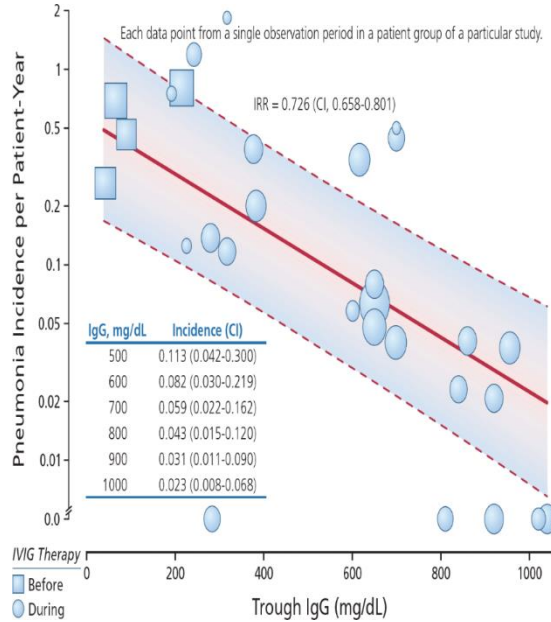


IGSC20% Pro proporciona menos picos e vales de IgG

Manutenção
de níveis mais
constantemente de
IgG sérica



Incidence of infection falls with higher IgG doses and levels in PID

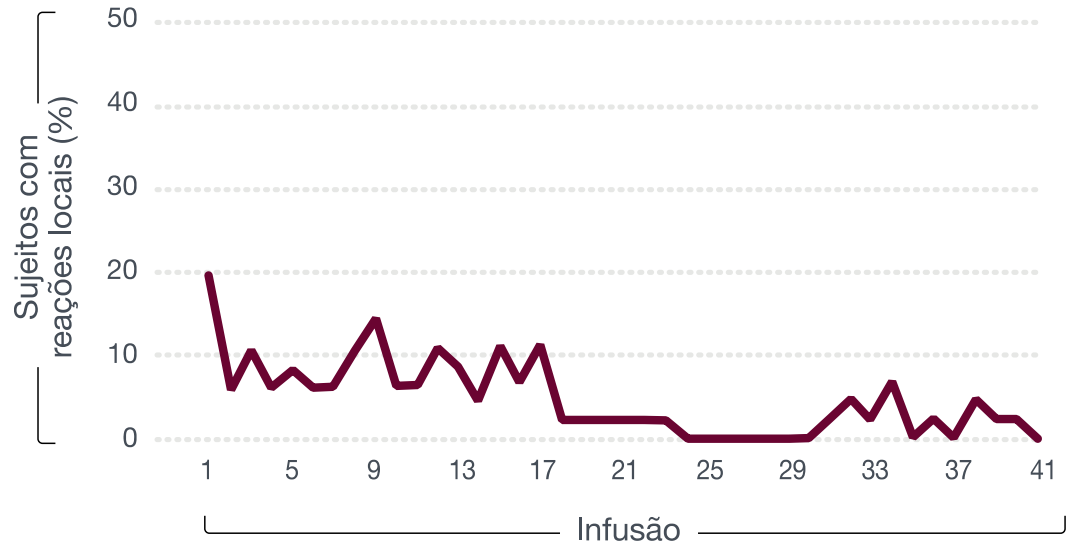


Orange, JS

Resultados de Tolerabilidade – Estudo Europeu

Percepção do sujeito das reações locais (população AT*)¹

- Foi relatada uma baixa taxa de reações no local da injeção por infusão; 87,3% foram consideradas leves
- A proporção de sujeitos que relatam reações locais reduziu ao longo do tempo



*Todos tratados/relatados pelo paciente.

1. Jolles S, et al. Clin Immunol. 2011;141:90-102.

IGSC20% Pro

Reações locais ao longo do tempo

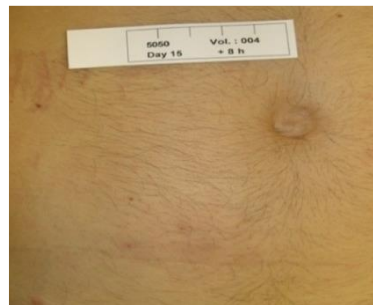
Moderado



15 min antes do término da infusão



Final da infusão



8h após infusão



24h após infusão

Perfil de pacientes com possível indicação para IGSC

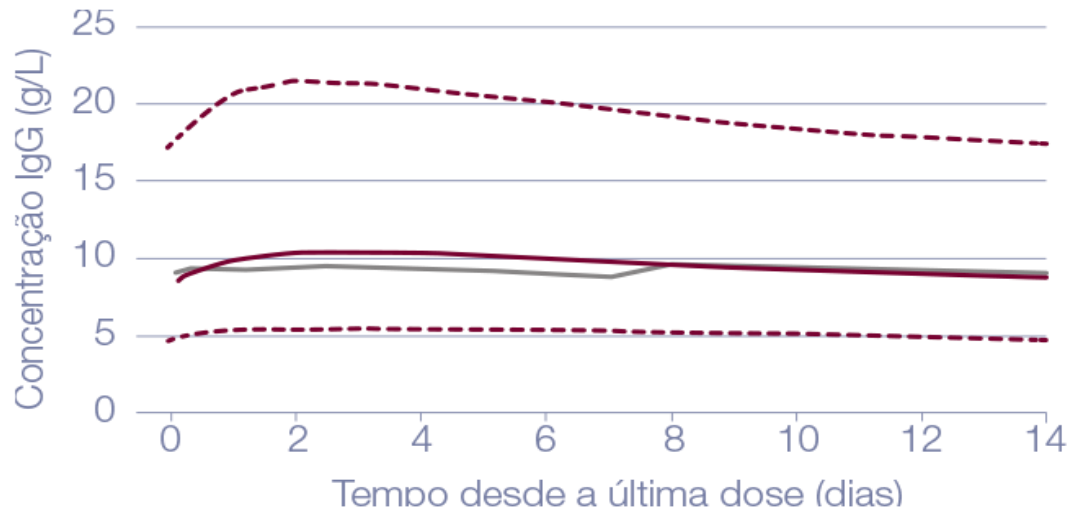
- Acesso vascular difícil (obesos, idosos, crianças etc)
- Reações adversas sistêmicas à IGIV
- Risco de anafilaxia por presença de anticorpos anti-IgA
- Pacientes que não mantenham concentrações séricas adequadas de IgG com a IGIV
- Pacientes com rotina diária profissional / escolar intensa, que podem se beneficiar de uma administração mais rápida que a IGIV

IGSC20% Pro - o esquema posológico

A administração de IGSC20% Pro pode ser diária, semanal, ou a cada duas semanas

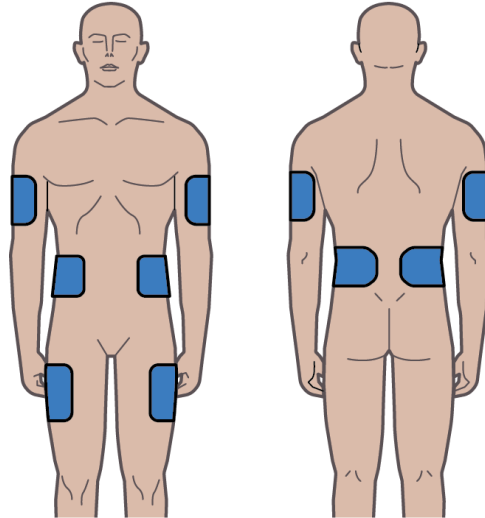
- IGSC quinzenal
- 20% semanal
- - - Pro quinzenal (5^o e 95^o percentis)

Níveis séricos medianos - IGSC 20% Pro a cada 2 sem vs semanal

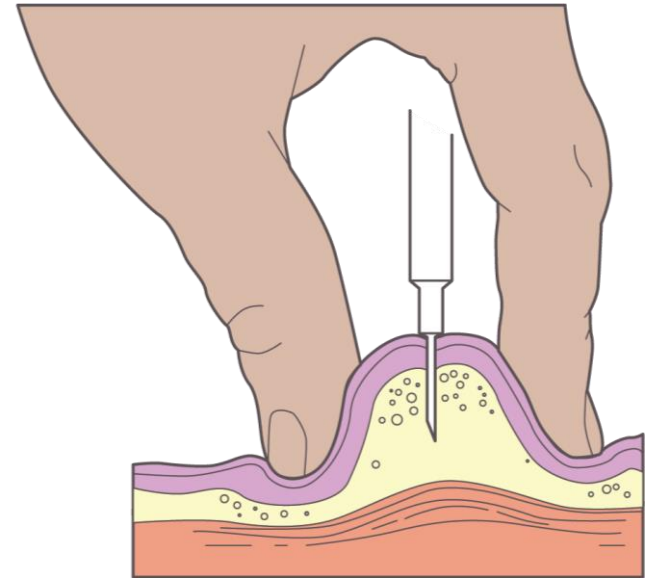


Locais de infusão subcutânea

O número de sítios pode ser no máximo de 8 concomitantes



Sítios preferenciais



Inserir a agulha de 45° a 90° de acordo com a quantidade de tecido subcutâneo e tamanho de agulha disponíveis

- **117 Mil PACIENTES – ANO Expostos desde 2010 com 6,1 milhões de exposições ao redor do mundo¹.**
- Administração pelo método **Push ou bomba de infusão**.
- Uso **hospitalar** ou **domiciliar** a critério médico, após capacitação adequada do paciente.
- **Menor Volume de infusão**, menor tempo de administração.
- **Dose flexível:** diária semanal ou a cada duas semanas.
- Eventos adversos, **na maioria, locais** que melhoram com o tempo.

Eficácia, segurança no tratamento das IDPs com IgSC 10% Hialuronidase



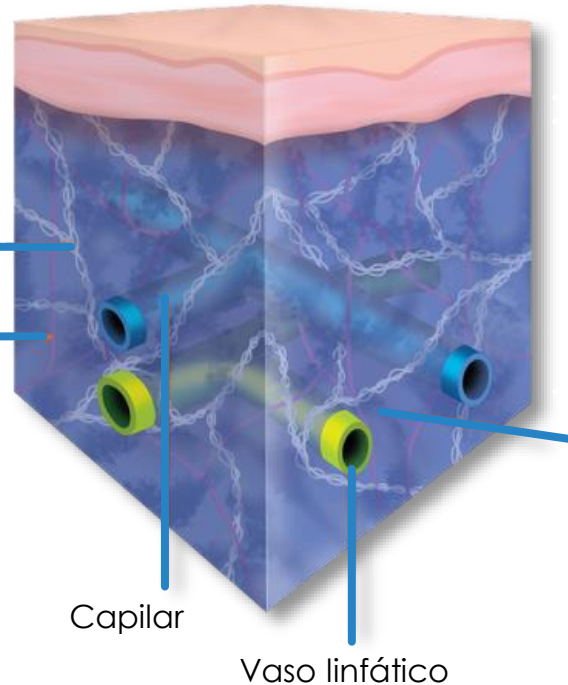
Anatomia / fisiologia da pele e tecido subcutâneo

Componentes Estruturais ¹

Fibra de colágeno

Fibra de elastina

- Mantém a estrutura do tecido SC
- Degradação lenta (meses a anos)



Epiderme/Derme

Tecido SC

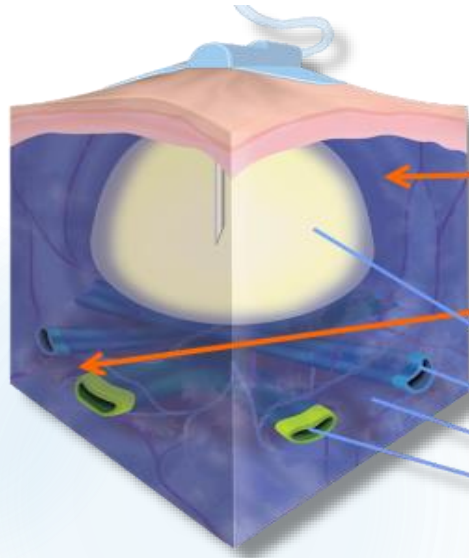
Ácido Hialurônico ¹
(Substância similar a um gel em roxo claro)

- Preenche o espaço entre os componentes estruturais
- Degradação rápida (horas a dias)
- Causa resistência ao fluxo de fluidos através do tecido SC

Ilustração adaptada de Frost 2007.²

1. Bookbinder LH, et al. *J Control Release*. 2006;114(2):230-241. 2. Frost GI. *Expert Opin Drug Deliv*. 2007;4(4):427-440.

O ácido hialurônico limita o volume a ser administrado através da via SC



Ácido Hialurônico e outros componentes formam uma matriz que ¹⁻³

- Confina as infusões de SCIG convencional a uma área limitada
- Limita absorção de IG nos vasos linfáticos e capilares

IG (amarelo) Reduz a biodisponibilidade (em relação à IVIG)
Capilar (azul)
Ácido Hialurônico (roxo)
Vasos linfáticos (verde)

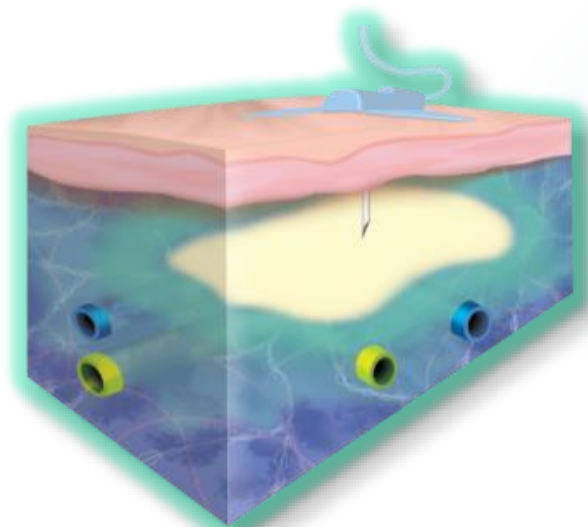
O volume passível de infusão por local para SCIG convencional é limitado (geralmente 15-30 mL) e requer múltiplos locais de infusão semanalmente ou quinzenalmente em vez de uma única infusão IV mensal ⁴

Ilustração adaptada de Frost 2007.

Hialuronidase Humana Recombinante: Despolimeriza o Ácido Hialurônico Localmente, Rapidamente e Reversivelmente

A Hialuronidase Humana Recombinante reduz as restrições de infusão causadas pelo Ácido Hialurônico, permitindo 1,2,3

- ▶ Volumes até 20 vezes maiores
- ▶ Infusões até 10 vezes mais rápidas



O Ácido Hialurônico é rapidamente sintetizado novamente. A permeabilidade normal do tecido é totalmente restaurada dentro de 24 a 48 horas ¹

Estudo Pivotal: Objetivo¹

- ▶ O objetivo foi avaliar a **eficácia, farmacocinética, segurança e tolerância** da administração subcutânea de imunoglobulina (IG) hialuronidase (rHuPH20) **em relação a IGIV** em pacientes com imunodeficiência primária.
- ▶ Administração de **Imunoglobulina (IG) 10% Hialuronidase** (rHuPH20) através da via subcutânea:
 - No mesmo intervalo de doses que a IGIV: **uma vez ao mês** (a cada 3 ou 4 semanas)
 - **Velocidade** de infusão **igual ou mais rápida que IGIV** (até 300mL/hr em pacientes ≥ 40 kg)
 - Em 108% da dose mensal de IGIV
 - Menos eventos adversos sistêmicos em relação a IGIV

1. Wasserman RL, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(4):951-957

Estudo Pivotal: Medidas de Resultado

Desfecho Primário^{1,2}

Eficácia: Taxa anual de infecções bacterianas agudas graves validadas (IBAGV):

- ▶ **Bacteremia/seps**
- ▶ **Meningite bacteriana**
- ▶ **Osteomielite/artrite séptica,**
- ▶ **Pneumonia bacteriana**
- ▶ **Abcessos viscerais causados por bactérias**

→ Hipótese: O tratamento com IGSC 10% **rHuPH20** está associado com uma taxa de IBAGV por paciente-ano <1

As medidas de resultado foram compartilhadas pelo estudos Pivotal e de Extensão

HyQvia = Imunoglobulina Humana Normal 10% e Hialuronidase Humana Recombinante

1. Wasserman RL, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(4):951-957; 2. Wasserman RL. *Immunotherapy.* 2014;6(5):553-567.

Estudo Pivotal: Medidas de Resultado

Desfechos Secundários^{1,2}

- Taxa anual de todas as infecções/paciente
- Dias ausentes na escola ou trabalho, uso de antibióticos, visitas não programadas ao médico, hospitalizações
- Farmacocinética (AUC e concentração de Ig)
- Número de sítios de infusão por mês
- Velocidade, duração e volume da infusão
- Tolerabilidade
- Segurança

Segurança em longo prazo (Estudo de Extensão) ²:

- ▶ Exposição cumulativa ao IGSC 10% **rHuPH20**

Estudo Pivotal: Resultados de Eficácia¹

Desfecho Primário

Taxa anual de IBAGVs (paciente - ano)

Análise	Taxa	limite superior do IC (99%)	Valor de P
Todos os pacientes n=83	0,025	0,046	<0,0001

Desfecho Secundário

Taxa global de infecções (paciente - ano)

Tratamento	Taxa	IC (95%)
IGSC 10% rHuPH20	2,97	2,51–3,47
IGIV	4,51	3,50-5,69

- ▶ Durante o Estudo Pivotal, 2 IBAGV ocorreram com HYQVIA (foram todos casos de pneumonia tratados com antibióticos por via oral)
- ▶ 1 IBAGV (pneumonia) ocorreu durante o escalonamento de dose (*ramp-up*)

Estudo Pivotal: Resultados de Eficácia¹

Todos os Pacientes

Parâmetro (por ano)	IGSC10% rHuPH20 (N=83)		IGIV	
	Estimativa Pontual	IC 95%	Estimativa Pontual	IC 95%
Dia de ausência escola/trabalho	0,28	0,20–0,37	0,23	0,15-0,34
Dias com antibióticos	1,69	1,29–2,16	3,15	2,19-4,35
Visitas não agendadas ao médico	0,40	0,32–0,49	0,33	0,23-0,45
Dias de hospitalização	0,02	0,01–0,03	0,06	0,03-0,10
Dias de hospitalização devido à infecção	0,00	0,00–0,01	0,03	0,01-0,05

Estudo Pivotal: Farmacocinética¹

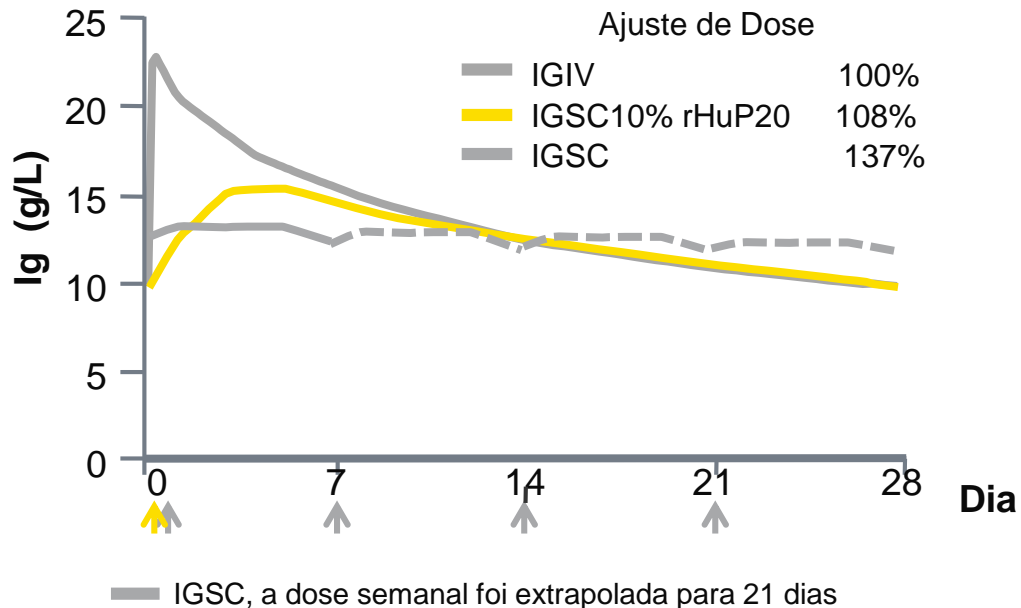
IGSC10% rHuPH20 modifica a C_{max}, T_{max}, e a biodisponibilidade (AUC) da Ig 10%

Parâmetro Farmacocinético	Todos os pacientes (≥12 anos)	
	IGSC10% rHuPH20 (n=60)	IGIV (n=68)
C _{max} Ig, g/L Mediana, IC95%	15,5 14,5–17,1	21,9 20,7–23,9
C _{min} Ig, g/L Mediana, IC95%	10,4 9,4–11,2	10,1 9,5–10,9
AUC/semana, g x dias/L [†] Mediana, IC95%	90,5 83,8–98,4	93,9 89,1–102,1
T _{max} , Dias Mediana IC95%	5,0 3,3–5,1	0,1 0,1–0,1

A avaliação farmacocinética foi realizada com uma dose de IGSC10% rHuPH20 108% da dose de IVIG. [†]Intervalo de 7 dias. IGSC10% rHuPH20 = Imunoglobulina Humana Normal 10% e Hialuronidase Humana Recombinante AUC=area sob a curva; C_{max}= concentração máxima; Ig=Imunoglobulina; IGIV= Imunoglobulina administrada por via intravenosa; rHuPH20= Hialuronidase Humana Recombinante; T_{max}= tempo para concentração máxima.

Estudo Pivotal: Farmacocinético^{1,2}

Valores médios de para rHuPH20 vs IGIV* e IGSC I†

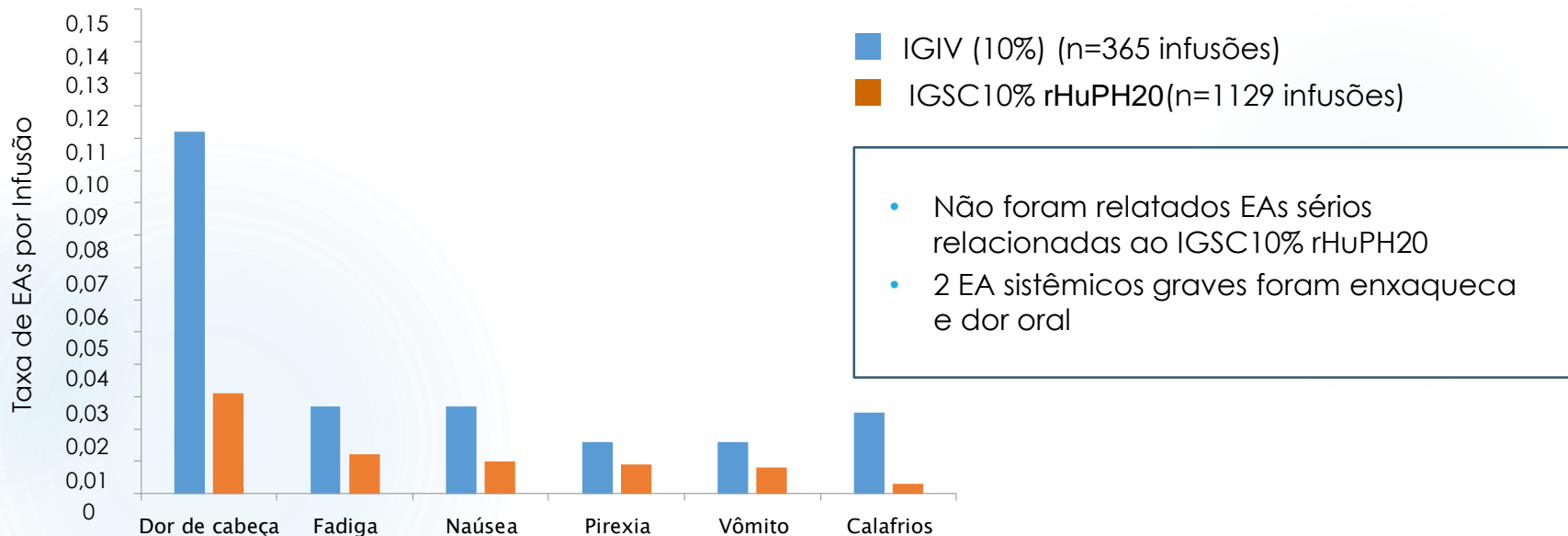


- Menor pico de Ig vs IGIV com o mesmo intervalo de dose (a cada 4 semanas)
- **A dose 108% de IGSC10% foi considerada bioequivalente pelo FDA** (biodisponibilidade deve estar dentro do limite de bioequivalência, 80%-125%).

*IGIV e Igsc10% rHuPH20 foram medidas a cada 4 semanas;†IGSC foi medida em uma semana; **igsc10% rHuPH20** = Imunoglobulina Humana Normal 10% e Hialuronidase Humana Recombinante; Ig=Imunoglobulina; IGIV= Imunoglobulina administrada por via intravenosa; IGSC=Imunoglobulina administrada por via subcutânea

Estudo Pivotal: Segurança¹

EAs Temporalmente Associados Ocorrendo Durante ou Dentro de 72 Horas da Infusão, Independente da Causalidade em >5% dos Indivíduos



- HyQvia foi associado a **menos EAs sistêmicos** em relação ao tratamento com IGIV

Estudos Pivotal e de Extensão: Análise Combinada¹⁻² (Cont)

- A taxa de RAs locais apresentou redução ao longo do tempo enquanto a taxa de RAs sistêmicas permaneceu relativamente constante.^{1,2}
- Não foram observadas alterações clínicas na pele ou tecido subcutâneo até ~3,5 anos de exposição e englobando 188 pacientes-ano^{1,2}



Allergologia et immunopathologia

www.elsevier.es/ai



SERIES: PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES IN LATIN AMERICA (II)

Guidelines for the use of human immunoglobulin therapy in patients with primary immunodeficiencies in Latin America

A. Condino-Neto^{a,*}, B.T. Costa-Carvalho^b, A.S. Grumach^c, A. King^d, L. Bezrodnik^e, M. Oleastro^f, L. Leiva^g, O.P. Madrigal^h, F.J. Espinosa-Rosalesⁱ, J.L. Franco^j, R.U. Sorensen^{g,k}

^a Department of Immunology, Institute of Biomedical Sciences, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

^b Department of Pediatrics, School of Medicine, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil

^c Department of Medicine, Faculty of Medicine ABC, São Paulo, Brazil

^d Hospital Luis Calvo Mackenna, Santiago, Chile

^e Immunology Group, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina

^f Division of Immunology, Hospital Juan P Garrahan, Buenos Aires, Argentina

^g Department of Pediatrics, Louisiana State University Health Sciences Center, New Orleans, LA, USA

^h Immunology and Pediatric Rheumatology, Hospital Nacional de Niños Dr Carlos Sáenz Herrera, San José, Costa Rica

ⁱ Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias, Instituto Nacional de Pediatría, Mexico City, Mexico

^j Primary Immunodeficiencies Group, University of Antioquia, Medellín, Colombia

^k Faculty of Medicine, University of La Frontera, Temuco, Chile

Received 31 August 2012; accepted 15 September 2012

Obrigado !

Prof. Antonio Condino-Neto, MD, PhD, FAAAAI

Departamento de Imunologia – Instituto de Ciências
Biomédicas
Universidade de São Paulo

The Jeffrey Modell Center São Paulo - Brazil
antoniocondino@gmail.com

condino@usp.br

Parceiros:



Fomento:

