

X. SUMMARY

Introduction: Cutaneous leishmaniasis (CL) is an important public health problem in Brazil, caused mainly by *Leishmania (Viannia) braziliensis*, representing more than 90% of the total cases. CL is predominantly found in adult males exposed to forest regions. In recent years, however, the epidemiology of CL has changed, affecting women, children, and the elderly. The increased incidence in the elderly results in a therapeutic challenge, since Sb^v is not recommended in patients of this age group, nor in patients with heart, liver, or kidney disease, commonly present in senile patients. In this context, liposomal amphotericin B becomes the therapy of choice in this group, with good efficacy and less toxicity. However, there is little experience with its use with ATL in CL with some favorable reports in the management of cutaneous and mucosal forms, including those associated with *L. braziliensis*. **Objectives:** Determine the efficacy and safety in the treatment of ATL at total doses of 12 mg/kg, 18 mg/kg and 24 mg/kg caused by *L. braziliensis* in patients over 60 years of age, determine the healing time between the different doses in liposomal amphotericin B in the treatment of ATL in the elderly and to compare the initial D90 and final healing time between the three groups and evaluate the safety between the groups. **Methods:** The present study was a randomized controlled trial aimed to identify the dose of liposomal amphotericin B associated with the highest cure rate in the elderly group. Twenty-eight patients of both genders, aged 60 years or older, diagnosed with CL and confirmed by detection of *L. braziliensis* DNA in tissue obtained from classic cutaneous ulcers (rounded or oval lesion, with granular bottom, erythematous raised and infiltrated edges) were selected. The groups were treated with liposomal amphotericin B (AmBisome®) with different total doses: Group 1 (G1) received total dose of 12 mg/kg. Group 2 (G2) received total dose of 18 mg/kg. Group 3

(G3) received a total dose of 24 mg/kg. Clinical and/or laboratory assessments were performed: before the start of therapy, D15, D30, D60, D120, D150 and D180 after the start. **Results:** The average ages of groups G1, G2 and G3 were: 68.5; 73.3 and 68.1. Concerning the number of lesions, the average of the groups was 1.5, 1.67 and 1.36. The average healing (days) was: 65; 66; 44.6. The treatment failure rates in groups G1, G2 and G3 were 40%, 55.4% and 11% respectively. Regarding side effects, paradoxically G3 had the lowest incidence of side effects (11%). In G2 there was one treatment interruption due to anaphylaxis and one relapse. **Conclusions:** The highest cure rate found (89%) was in the group that received the total dose of 24 mg/kg with low occurrence of side effects considered mild and indicate that this is the best dose to treat CL in the elderly.

Keywords: 1. Cutaneous Leishmaniasis; 2. Liposomal B Amphotericin; 3. Elderly

RESUMO

Introdução: A leishmaniose cutânea (LC) é um importante problema de saúde pública no Brasil, causado principalmente pela *Leishmania (Viannia) braziliensis*, representando mais de 90% do total de casos. A LC é predominantemente encontrada em homens adultos expostos a regiões florestais. Nos últimos anos, entretanto, a epidemiologia da LC mudou, afetando mulheres, crianças e idosos. O aumento da incidência nos idosos resulta em um desafio terapêutico, já que a Sb^V não é recomendada em pacientes desta faixa etária. Neste contexto, a anfotericina B lipossomal torna-se a terapia de escolha neste grupo, com boa eficácia e menos toxicidade. Entretanto, há pouca experiência com seu uso na LC com alguns relatos favoráveis no manejo das formas cutâneas e mucosas, incluindo as associadas à *L. braziliensis*.

Objetivo: Determinar a eficácia e segurança no tratamento da LTA nas doses totais de 12 mg/kg, 18 mg/kg e 24 mg/kg de anfotericina B lipossomal, causada por *L. braziliensis* em pacientes acima de 60 anos, determinar o tempo de cicatrização entre as diferentes doses na anfotericina B lipossomal no tratamento da LTA no idoso e comparar o tempo de cura inicial D90 e final entre os três grupos e avaliar a segurança entre os grupos.

Métodos: O presente estudo foi um ensaio randomizado controlado com o objetivo de identificar a dose de anfotericina B lipossomal associada à maior taxa de cura no grupo de idosos. Foram selecionados 28 pacientes de ambos os sexos, com 60 anos de idade ou mais, diagnosticados com LC e confirmados pela detecção do DNA de *L. braziliensis* em tecidos obtidos de úlceras cutâneas clássicas. Os grupos foram tratados com anfotericina lipossomal B com diferentes doses totais: O grupo 1 com dose total de 12 mg/kg. O grupo 2 com dose total de 18 mg/kg. O grupo 3 com dose total de 24 mg/kg. Foram realizadas avaliações clínico-laboratoriais: D0, D15, D30, D60, D120, D150 e D180.

Resultados: As idades médias dos grupos G1, G2 e G3 foram:

68,5; 73,3 e 68,1. Com relação ao número de lesões, a média dos grupos foi de 1,5; 1,67 e 1,36. As médias de cura (dias) foram: 65, 66 e 44,63. As taxas de falha terapêutica nos grupos G1, G2 e G3 foram de 40%, 55,4% e 11% respectivamente. Com relação aos efeitos colaterais, paradoxalmente o G3 apresentou a menor incidência de efeitos colaterais (11%). No G2 houve uma interrupção do tratamento devido a anafilaxia e uma recidiva. **Conclusões:** A maior taxa de cura encontrada (89%) foi grupo que recebeu a dose total de 24 mg/kg com baixa ocorrência de efeitos colaterais considerados leves e indicam que esta é a melhor dose para tratar LC nos idosos.

RELATOS E SÉRIE DE CASOS DO USO DE ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL NA LC

AUTOR	ESPÉCIE	DOSE TOTAL	TAXA DE CURA	IDADE	CASUÍSTICA
Tanquin, 2016, Marrocos	<i>L. infantum</i>	10 mg/kg	100%	10 meses	1
Crowe, 2014, Itália	<i>L. Infantum</i>	18 mg/kg	100%	76 anos	1
Solomon, 2011, Israel	<i>L. Tropica</i>	18 mg/kg	84%	15,3 anos	13
Solomon, 2007, Bolívia	<i>L. Braziliensis</i>	18 mg/ kg	100%	23,1 anos	7
Brown, 2005, Belize	<i>L. Braziliensis</i>	40 mg/kg	100%		1
Rapp, 2003, Djibouti	<i>Leishmania spp</i>	18 mg/kg	100%		1

Solomon, 2011; Solomon, 2007; Brown, 2005; Tanquin, 2016; Rapp, 2003; Crowe, 2014

TABELA 1:
CARACTERÍSTICAS CLÍNICA E DEMOGRÁFICA DE IDOSOS COM LC DE ACORDO COM O GRUPO TERAPÊUTICO

Variável	GRUPOS			Total n (%)	P-valor*
	G1 (DT 12 mg/kg) n (%)	G2 (DT: 18 mg/kg) n (%)	G3 (DT: 24 mg/kg) n (%)		
TOTAL	10	9	9	28	
Idade do grupo					0.715 ¹
60 a 69	6 (60)	4 (44)	7 (73)	16 (57)	
70 a 89	4 (40)	5 (56)	2 (27)	12 (43)	
Sexo					0.282 ¹
Masculino	8 (80)	4 (44)	7 (78)	19 (70)	
Feminino	2 (20)	5 (56)	2 (22)	9 (30)	
Ocupação					0.89 ¹
Aposentado	5 (50)	6 (67)	5 (55)	16 (57)	
Ativo	5 (50)	3 (33)	5 (45)	12 (43)	
Tempo de doença (dias)					0.35 ²
	110 ± 218,28	38 ± 25,14	37,6 ± 23,6	P ⁽²⁾ - 0,356	
Tamanho da maior úlcera (média ± desvio padrão - mm)					0,39 ³
	26.5 ± 11.5	24.6 ± 14.3	19,2 ± 8.6	-	
Localização nas pernas					0,52 ¹
Sim	7 (70)	6 (67)	4 (45.5)	17 (61)	
Não	3 (30)	3 (33)	5 (55.5)	11 (39)	

*diferença significativa ao nível de 5%; ¹ teste exato de Fisher; ² teste de Kruskal Wallis; ³ teste F (ANOVA)

TABELA 2 – AVALIAÇÃO DO PERFIL DEMOGRÁFICO E CLÍNICO SEGUNDO O GRUPO

Variável	GRUPO			Grupo Total	Valor de p
	G1	G2	G3		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
TOTAL	10 (100,0)	9 (100,0)	9 (100,0)	28 (100,0)	
Desfecho D90⁽²⁾					$p^{(1)} = 0,351$
Cura	6 (60,0)	5 (55,6)	8 (88,9)	19 (67,9)	
Falha	4 (40,0)	4 (44,4)	1 (11,1)	9 (32,1)	
Desfecho com D180⁽²⁾					$p^{(1)} = 0,158$
Cura	6 (60,0)	4 (44,4)	8 (88,9)	18 (64,3)	
Falha	4 (40,0)	5 (55,6)	1 (11,1)	10 (35,7)	
Ocorrência de efeitos adversos					$p^{(1)} = 0,639$
Sim	3 (30,0)	3 (33,3)	1 (11,1)	7 (25,0)	
Não	7 (70,0)	6 (66,7)	8 (88,9)	21 (75,0)	
Tempo de cura (dias)					$p^{(2)} = 0,322$
	65,00 ± 15,49	66,00 ± 13,42	44,63 ± 28,33		
	60,00 (56,25; 78,75)	60,00 (60,00; 75,00)	30,00 (30,00; 70,00)		

⁽¹⁾ Pelo teste Exato de Fisher.

⁽²⁾ Um paciente teve suspensão da droga e três tiveram falha terapêutica.

⁽²⁾ Um paciente teve suspensão da droga, três tiveram falha terapêutica com 90 dias e um teve recidiva entre 90 e 180 dias.

TABELA 3 – FREQUÊNCIA DOS EFEITOS ADVERSOS E GRADUAÇÃO CTCEA¹ SEGUNDO O GRUPO DE TRATAMENTO NOS PACIENTES COM LC

Efeito adverso	Grupos							
	G1 (n = 3)		G2 (n = 3)		G3 (n = 1)		Grupo total	
	n	Grau CTCAE ²	n	Grau CTCAE ²	n	Grau CTCAE ²	n	Grau CTCEA
Angioedema	-		1	3	-		1	
Cefaleia	1	1	-		1	1	2	
Diarreia	-		1	2	-		1	
Dispneia	-		1	1	-		1	
Fadiga	-		1	1	-		1	
Febre	2	1	1	1	-		3	
Mal-estar	-		1	1	-		1	
Náuseas	-		1	1	-		1	
Urticária	-		1	2	-		1	
Sudorese noturna	1	1	-		-		1	
Tremores			1	1	-		1	

¹ Critérios comuns de terminologia para eventos adversos

² Grau CTCAE: 1: leve, 2: moderado, 3: severo, 4: consequências fatais, 5: morte relacionado ao efeito adverso