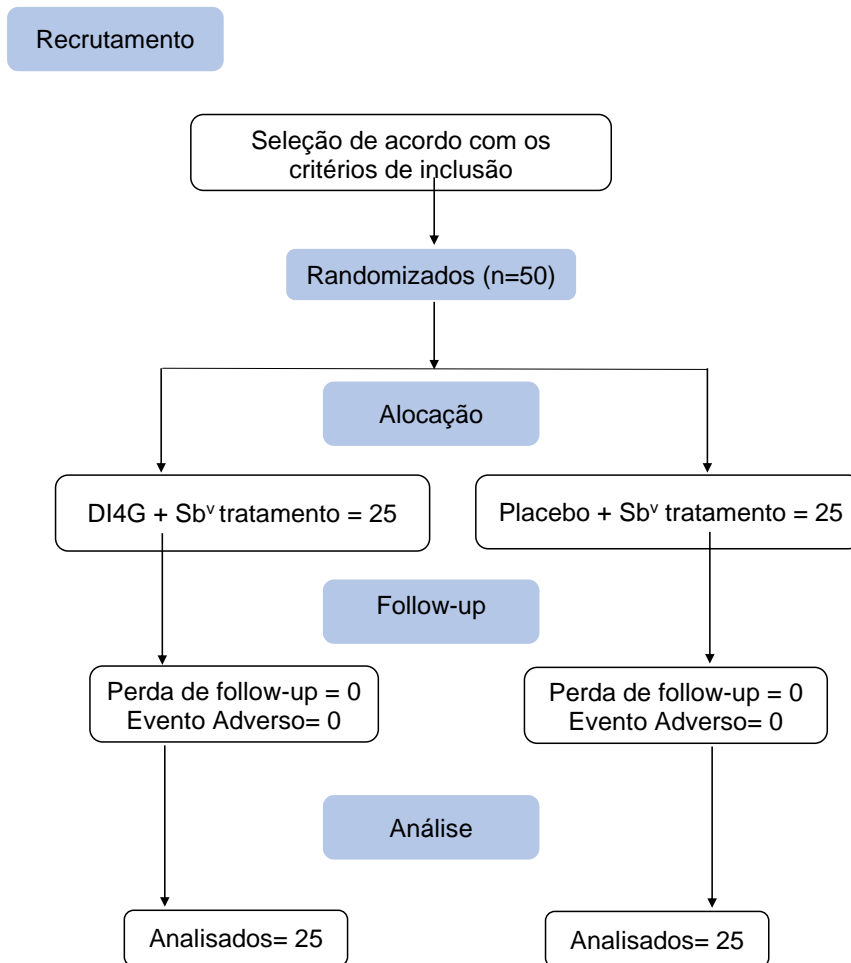


Figura 3. Fluxograma



Sb^v: antimonia pentavalente; DI4G: Derivado do Immucillin de 4^a Geração

Tabela 3. Aspectos clínicos, demográficos, e laboratoriais dos pacientes com LC tratados com Sb^v + DI4G ou Sb^v + placebo.

	Sb ^v + DI4G (18)	Sb ^v + Placebo (18)	P
Idade, Média (anos)	31,7 +/- 13,2	34,2 +/- 12,1	0,55 *
Sexo masculino (%)	16/18 (88,9)	12/18 (66,7)	0,22 ***
Peso, Média (Kg)	68,1 +/- 11,3	65,8 +/- 13,9	0,58 *
Número de lesões, Média	1,5 +/- 0,78	1,2 +/- 0,51	0,14*
Localização da maior lesão nos MMII (%)	13/18 (72,2)	10/18 (55,6)	0,48 **
Tamanho da lesão, Média (mm ²)	254,9 +/- 157	256,7 +/- 196	0,97*
Linfadenopatia (%)	10/18 (55,6)	10/18 (55,6)	1,0 **
Ocorrência de efeitos adversos (%)	10/18 (55,6)	13/18 (72,2)	0,48**
PCR positivo <i>L. braziliensis</i> (%)	16/18 (88,9)	14 /17 (82,3)	1,0 ***
IDRM positivo (%)	17/18 (94,4)	18/18 (100)	1,0***

*Teste T de Student, ** Teste do Qui-Quadrado, ***Teste Exato de Fisher

Tabela 4. Aspectos clínicos, demográficos, e laboratoriais dos pacientes com LC Recente tratados com Sb^v + DI4G ou Sb^v + placebo.

	Sb ^v + DI4G (7)	Sb ^v + Placebo (7)	P
Idade, Média (anos)	40,7+/-18,5	29,7+/-12,1	0,21*
Sexo masculino (%)	3/7 (42,9)	3/7 (42,9)	1,0***
Peso, Média (Kg)	64,4+/-10,7	67,3+/-15,0	0,68*
Número de lesões, Média	1,1+/-0,37	1,1+/-0,37	1,0*
Localização da maior lesão nos MMII (%)	7/7 (100)	7/7 (100)	-
Tamanho da lesão, Média (mm ²)	104,5+/-12	175,7+/-200	0,37*
Linfadenopatia (%)	7/7 (100)	7/7 (100)	1,0***
Ocorrência de efeitos adversos (%)	5/7 (71,4)	5/7 (71,4)	1,0***
PCR positivo <i>L. braziliensis</i> (%)	6/6(100)	7/7 (100)	-
IDRM positiva (%)	7/7 (100)	7/7 (100)	-

*Teste T de Student, ** Teste do Qui-Quadrado, ***Teste Exato de Fisher

Tabela 5. Resposta terapêutica dos pacientes com LC tratados com Sb^v + DI4G ou Sb^v + placebo.

	Sb ^v + DI4G (18)	Sb ^v + Placebo (18)	p
Taxa de cura inicial (2 meses) (%)	9/18 (50)	10/18 (56)	1,0**
Taxa de cura final (6 meses) (%)	10/18 (56) *	10/18 (56)	1,0**
Terapia de resgate (%)	8/18 (44)	8/18 (44)	1,0**
Tempo médio de cicatrização das lesões (dias)	118,7+/- 73,8	98,9+/- 57,1	0,37***

*Um paciente apresentou cura tardia no D120 (Falha no D90, cura no D180). ** Teste do Qui-Quadrado, *** Teste T de Student.

Tabela 6. Resposta terapêutica dos pacientes com LC Recente tratados com Sb^v + DI4G ou Sb^v + placebo.

	Sb ^v + DI4G (7)	Sb ^v + Placebo (7)	P
Taxa de cura inicial (2 meses) (%)	3/7 (43)	4/7 (57)	1,0**
Taxa de cura final (6 meses) (%)	2/7 (29) *	4/7 (57)	0,59**
Terapia de resgate (%)	5/7 (71)	3/7(43)	0,59**
Tempo médio de cicatrização das lesões (dias)	115,7+/-55,3	125,7+/-135,5	0,86***

* Um paciente curado apresentou recidiva da lesão no D120 e foi retratado com Sb^v.

Teste Exato de Fisher, * Teste T de Student.

Figura 7. Avaliação da produção de IFN- γ por CMSP de pacientes com LC antes e 15 dias após início da terapia por grupo de tratamento (Teste de Wilcoxon). Os valores foram expressos em pg/mL e os resultados expressos por mediana.

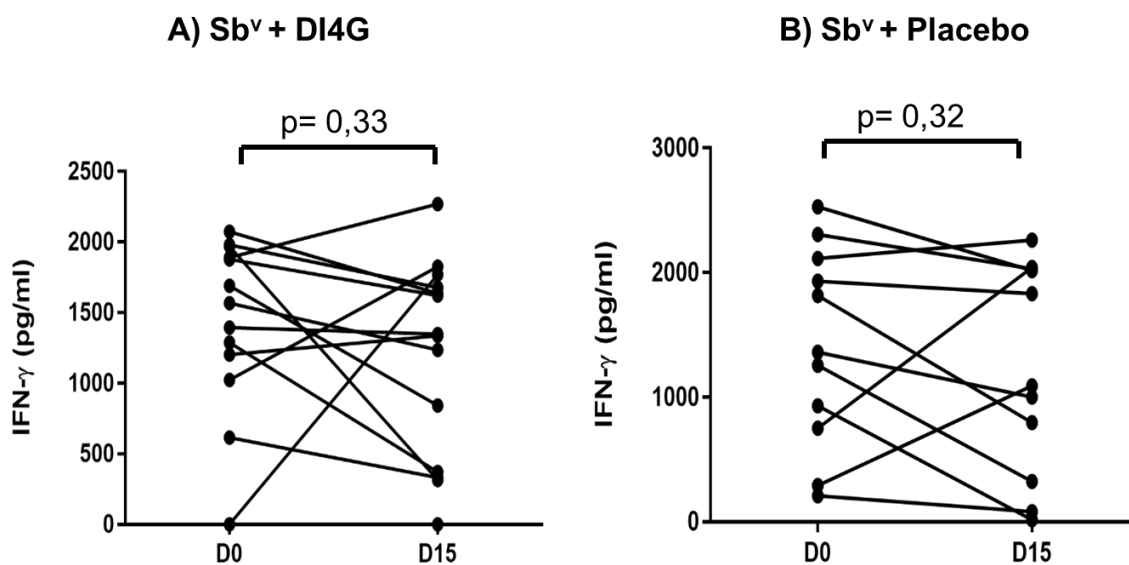
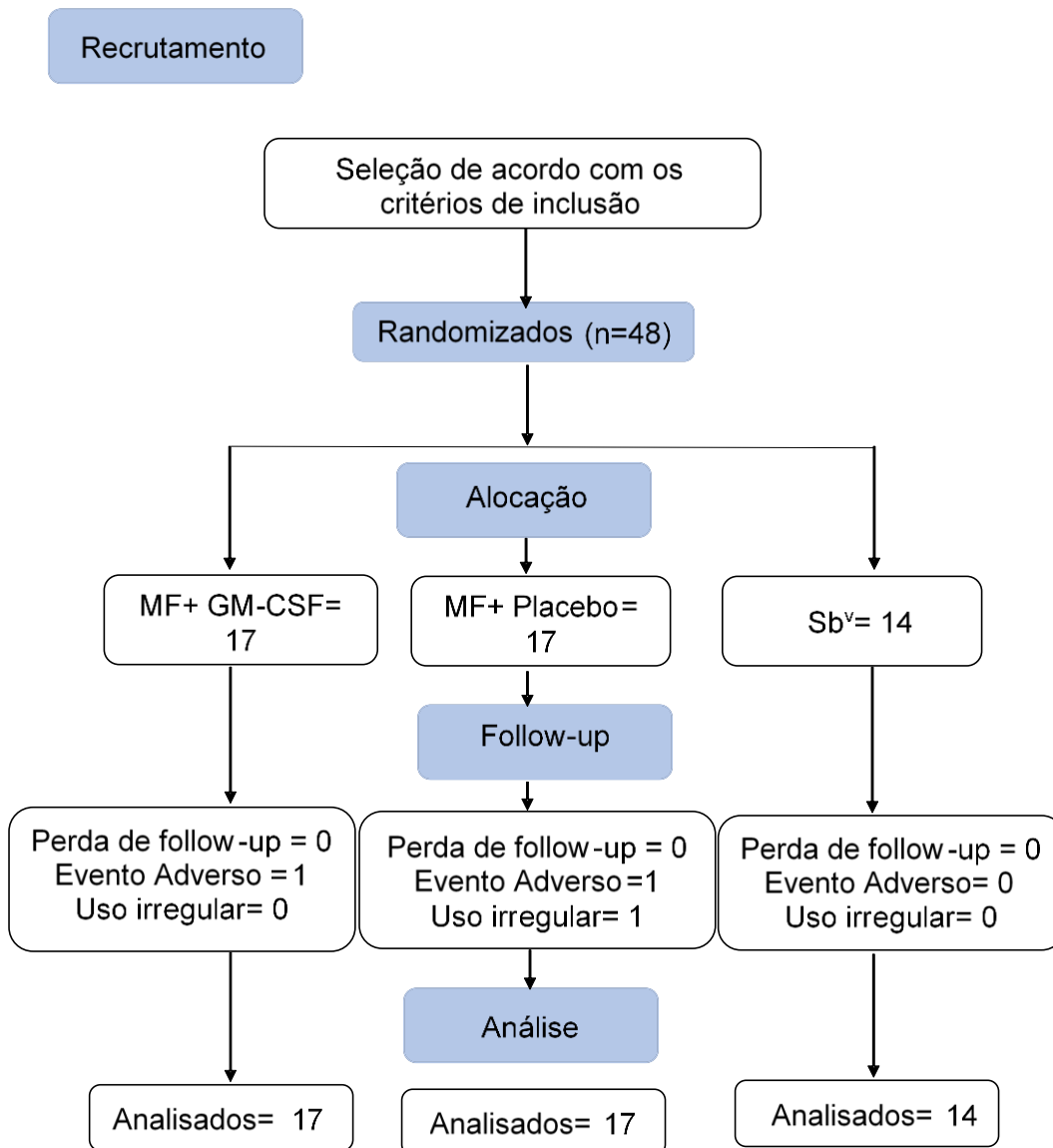


Figura 8. Fluxograma



MF: Miltefosina; Sb^v: antimonial pentavalente; GM-CSF: Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Monócitos.

Tabela 10. Aspectos clínicos, demográficos, e laboratoriais dos pacientes com LC tratados com Miltefosina + GM-CSF, Miltefosina + placebo ou Sb^v.

	MF+ GMCSF (17)	MF+ placebo (17)	Sb ^v (14)	P
Idade (anos), Média +/- desvio padrão	33+/- 13	38+/- 10	30+/-10	0,11 ^c
Sexo masculino (%)	12/17 (71)	10/17 (59)	12/14 (86)	0,25 ^d
Peso (Kg), Média +/- desvio padrão	64 +/- 15	67 +/- 9	71+/-10	0,12 ^c
Número de lesões ^a	1(1-1,5)	1(1-2)	1(1-2)	0,76 ^b
Localização da maior lesão nos MMII (%)	11/17 (65)	10/17 (59)	8/14 (57)	0,9 ^e
Área da maior lesão (mm ²) ^a	165(126-290)	270(165-515)	370(217-632)	0,012 ^b
Linfadenopatia (%)	9/17 (53)	10/17(59)	3/14 (21)	0,10 ^e
Ocorrência de efeitos adversos (%)	13/17 (77)	12/17 (71)	9/14 (65)	0,9 ^d
PCR positivo <i>L. braziliensis</i> (%)	17/17 (100)	17 /17 (100)	14/14 (100)	-
IDRM positivo (%)	17/17 (100)	17/17 (100)	14/14 (100)	-

^a Mediana (p25-p75); ^b Teste de Kruskal- Wallis; ^c ANOVA; ^d Teste Exato de Fisher ,
^eTeste Qui-quadrado

Tabela 11. Resposta terapêutica dos pacientes com LC tratados Miltefosina + GM-CSF, Miltefosina + placebo ou Sb^v.

	MF+ GMCSF (17)	MF + placebo (17)	Sb ^v (14)	P
Taxa de cura (2 meses após terapia) (%)	14/17 (82)	13/17 (77)	5/14 (36)	0,013 ^c
Terapia de resgate (%)	2/17 (12)*	4/17 (24)	9/14 (64)	0,008 ^c
Tempo de cicatrização das lesões (dias) ^a	60 (50-90)	60 (50-105)	90 (60-180)	0,22 ^b

* Um paciente apresentou cura após o período de 2 meses após o tratamento e não necessitou do tratamento de resgate.

^a Mediana (p25-p75), ^b Teste de Kruskal- Wallis, ^cTeste Exato de Fisher

Figura 15. Avaliação da produção de IL-1 β por CMSP de pacientes com LC antes e 15 dias após início da terapia comparadas pelo Teste de Wilcoxon. Os valores foram expressos em pg/mL e os resultados expressos por mediana.

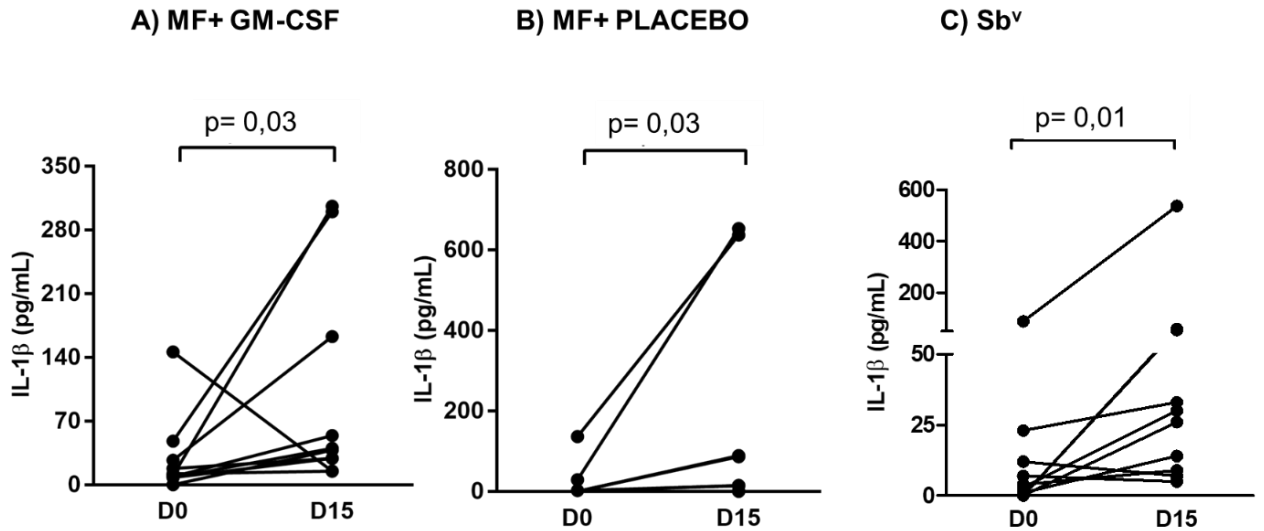


Figura 16. Avaliação da produção de TNF- α por CMSP de pacientes com LC antes e 15 dias após início da terapia comparadas pelo Teste de Wilcoxon. Os valores foram expressos em pg/mL e os resultados expressos por mediana.

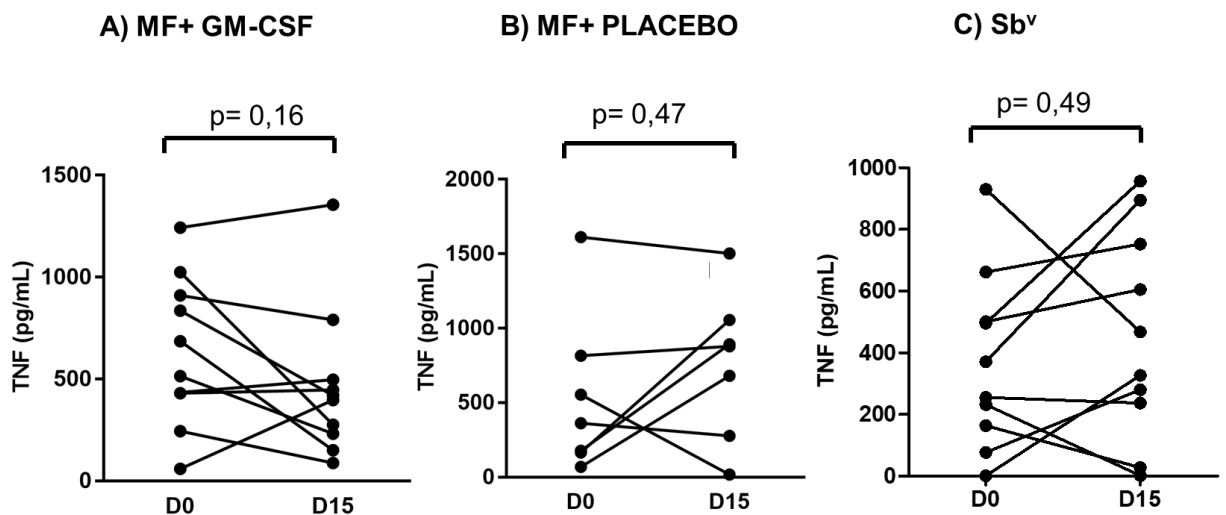


Figura 17. Avaliação da produção de IFN- γ por CMSP de pacientes com LC antes e 15 dias após início da terapia comparadas pelo Teste de Wilcoxon. Os valores foram expressos em pg/mL e os resultados expressos por mediana.

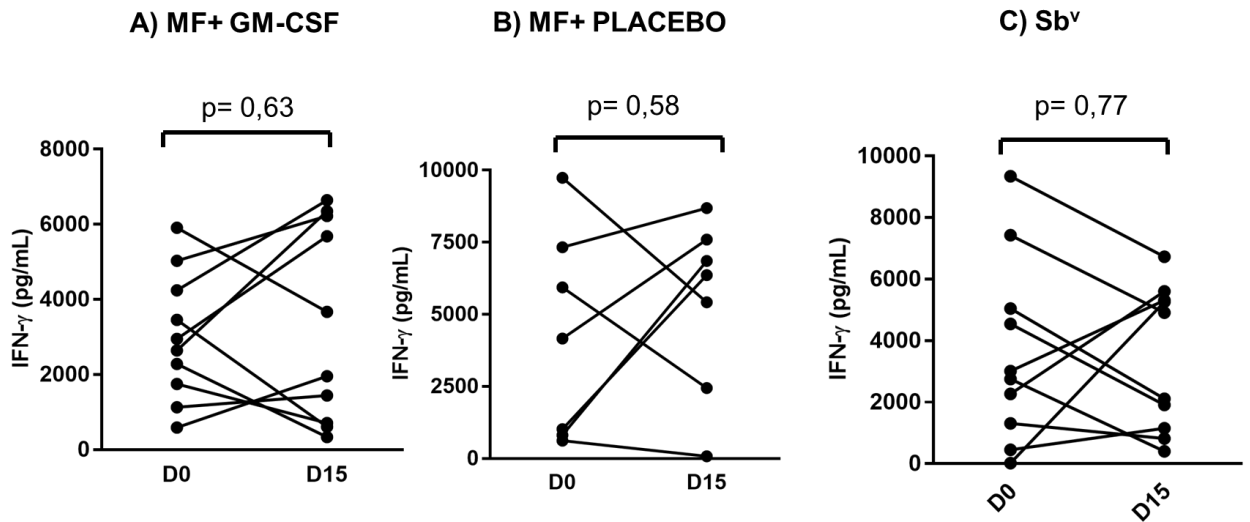
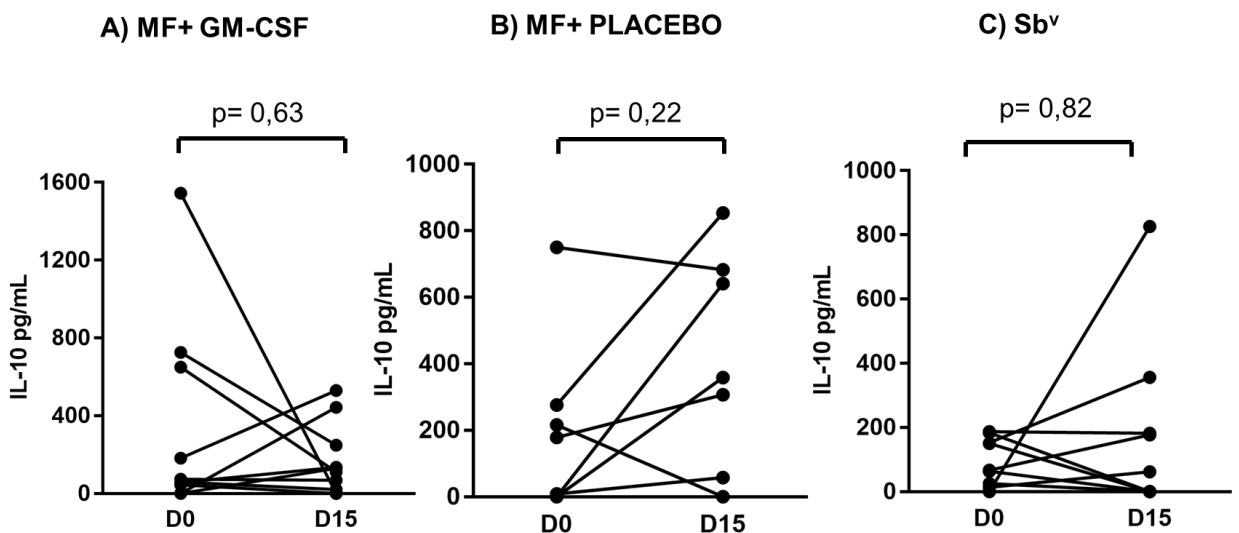


Figura 18. Avaliação da produção de IL-10 por CMSP de pacientes com LC antes e 15 dias após início da terapia comparadas pelo Teste de Wilcoxon. Os valores foram expressos em pg/mL e os resultados expressos por mediana.



I. RESUMO

Tratamento da leishmaniose cutânea: associação de uma droga leishmanicida com imunoterapia tópica.

Objetivo: Avaliar a resposta terapêutica e produção de citocinas inflamatórias de pacientes com leishmaniose cutânea (LC) no tratamento com uma droga leishmanicida associada a imunoterapia tópica.

Métodos:

1. No 1º ensaio clínico, 36 pacientes com LC e 14 pacientes com leishmaniose cutânea recente (LCR) foram randomizados em dois grupos terapêuticos e tratados com antimonial pentavalente (Sb^V) associado ao Derivado do Immucillin de 4ª Geração (DI4G) de uso tópico ou com o antimonial pentavalente associado ao placebo tópico. A determinação da produção de $IFN-\gamma$ por células mononucleares do sangue periférico de pacientes com LC foi realizada pela técnica de ELISA nos dias 0 e 15.
2. No 2º ensaio clínico, 48 pacientes com LC foram randomizados em 03 grupos de tratamento: Miltefosina (MF) associada ao Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Monócitos (GM-CSF), MF associada ao placebo tópico, e antimonial pentavalente. A determinação da produção de $IFN-\gamma$, $TNF-\alpha$, IL-10 e IL-1 β por células mononucleares do sangue periférico de pacientes com LC foi realizada pela técnica de ELISA nos dias 0 e 15.

Resultados: O Ensaio clínico 1 não evidenciou diferenças no desfecho terapêutico entre o grupo que usou DI4G associado ao Sb^V com o grupo controle que usou placebo associado ao Sb^V nas duas formas clínicas. A taxa de cura final em ambos os grupos nos pacientes com LC foi 56% ($p=1,0$). A cura final nos pacientes com LCR foi 29% no grupo DI4G e Sb^V e de 57% no grupo placebo ($p=0,2$). O DI4G na concentração de 2% administrado por via tópica na lesão cutânea por 20 dias associado ao tratamento com Sb^V não interferiu na produção de $IFN-\gamma$ por células mononucleares do sangue periférico de pacientes com LC nos dias 0 e 15.

O Ensaio clínico 2 mostrou uma maior taxa de cura dos grupos MF+ GM-CSF (82%) e MF+ placebo (77%) quando comparados ao grupo Sb^V (36%)

($p=0,013$). A necessidade de tratamento de resgate foi mais alta no grupo Sb^V (64%) quando comparada aos grupos MF+ GM-CSF (12%) e MF+ placebo (24%) ($p=0,008$). Houve um aumento significativo da produção de IL-1 β em todos os grupos, MF+GM-CSF ($p=0,03$), MF+ Placebo ($p=0,03$) e Sb^V ($p=0,01$), durante o tratamento.

Conclusões: 1. O DI4G associado ao Sb^V não é superior ao Sb^V isolado na terapia da LC e da LCR. 2. A Miltefosina é mais eficaz que o antimonial pentavalente no tratamento da LC por *L. braziliensis* em Corte de Pedra-BA. 3. O uso tópico do GM-CSF associado a Miltefosina não é superior a Miltefosina isolada na terapia da LC por *L. braziliensis*.

Palavras-chave: 1. Leishmaniose cutânea 2. Miltefosina 3. *Leishmania (Viannia) braziliensis* 4. GM-CSF 5. Immucillin 4. Glucantime.

XIV. SUMMARY

Treatment of Cutaneous Leishmaniasis: association of a leishmanicide drug with topical immunotherapy.

Aim: To evaluate therapeutic response and inflammatory cytokines production in Cutaneous Leishmaniasis (CL) patients treated with a leishmanicide drug associated with topical immunotherapy.

Methods:

1. In the first clinical trial, 36 CL patients and 14 Early Cutaneous Leishmaniasis (ECL) patients with were randomized into two groups and treated with pentavalent antimonial (Sb^V) associated with 4th Generation Immucillin Derivative (DI4G) for topical use or with Sb^V associated with topical placebo. The determination of IFN- γ production by peripheral blood mononuclear cells from CL patients was performed by the ELISA technique on days 0 and 15.

2. In the 2nd clinical trial, 48 CL patients were randomized into 03 treatment groups: Miltefosine (MF) associated with the Granulocyte and Monocyte Colony Stimulating Factor (GM-CSF), MF associated with topical placebo and pentavalent antimonial. The determination IFN- γ , TNF- α , IL-10 and IL-1 β production by peripheral blood mononuclear cells from CL patients was performed by the ELISA technique on days 0 and 15.

Results: Clinical trial 1 did not show difference in the therapeutic outcome between the Sb^V + DI4G group and Sb^V + placebo group in the two clinical forms. The final cure rate in both groups in CL patients was 56% ($p = 1.0$). The final cure in ECL patients was 29% in DI4G+ Sb^V group and 57% in Sb^V + placebo group ($p = 0.2$). The DI4G at 2% concentration administered topically in the cutaneous lesion for 20 days associated with the Sb^V treatment did not interfere in IFN- γ production by peripheral blood mononuclear cells of CL patients on days 0 and 15.

Clinical trial 2 showed higher cure rate of MF + GM-CSF (82%) and MF + placebo (77%) groups when compared to the Sb^V group (36%) ($p = 0.013$). The need of rescue therapy was higher in the Sb^V group (64%) than MF + GM-CSF (12%) and MF + placebo (24%) groups ($p = 0.008$). There was an increase in

IL-1 β production in all groups, MF + GM-CSF ($p = 0.03$), MF + Placebo ($p = 0.03$) and Sb^V ($p = 0.01$) during treatment.

Conclusions: 1. The DI4G associated with Sb^V is not superior to Sb^V isolated in CL and ECL therapy. 2. Miltefosine is more effective than pentavalent antimonial in CL by *L. braziliensis* treatment in Corte de Pedra-BA.

3. Topical use of GM-CSF associated with Miltefosine is not superior to Miltefosine alone in *L. braziliensis* CL therapy.

Key words: 1. Cutaneous leishmaniasis 2. Miltefosine 3. Leishmania (Viannia) braziliensis 4. GM-CSF 5. Immunilin 4. Glucantime