



---

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

---



**CARVEL SUPRIEN**

**CARACTERIZAÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, E RESPOSTA AO  
TRATAMENTO EM CRIANÇAS COM LEISHMANIOSE CUTÂNEA.**

**Dissertação de Mestrado**

**Salvador (Bahia), 2019**

## RESUMO

### CARACTERIZAÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, E RESPOSTA AO TRATAMENTO EM CRIANÇAS COM LEISHMANIOSE CUTÂNEA.

A leishmaniose cutânea (LC) causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis* é caracterizada por uma úlcera bem limitada com bordas elevadas. A doença ocorre predominantemente em adultos jovens do sexo masculino e existe um número limitado de estudos sobre LC na população pediátrica. O objetivo do presente estudo foi comparar a apresentação clínica e a resposta à terapia antimonial em crianças versus população adulta. Os participantes foram 571 pacientes com diagnóstico de LC acompanhados no Posto de Saúde de Corte de Pedra, Brasil, em 2016 classificados em 3 grupos: 1. Idade entre 0-12 anos: crianças (129 casos – 22,6%); 2. Idade entre 13 a 18 anos: adolescentes (83 casos – 14,6%); 3. Idade  $\geq$  19 anos; adultos (359 casos – 62,8%). As crianças tiveram menor duração da doença, maior incidência de lesões na cabeça e menor tamanho das lesões, quando comparadas com o grupo de adultos ( $P < 0,05$ ). A cura foi definida pela cicatrização completa da úlcera na ausência de bordas elevadas 90 dias após o início da terapia e a falha pela presença de úlcera ativa ou uma cicatriz com bordas elevadas no dia 90. A falha terapêutica foi associada com menor faixa etária, menor duração da doença, mais de uma lesão e maior tamanho das lesões. Após análise multivariada, todas essas variáveis permaneceram significativas. Embora o risco maior de falha terapêutica por análise multivariada ter sido associada a menor idade, a taxa de cura entre crianças (43%), adolescentes (40%) e adultos (48%) foi semelhante. Em conclusão, observamos que houve um aumento significativo no número de crianças com LC em comparação com os estudos anteriores na mesma área endêmica, mas com exceção do local das lesões, a apresentação de LC bem como a resposta à terapia de antimônio foi semelhante em crianças e adultos.

**Palavras-chave:** 1. Leishmaniose Tegumentar Americana; 2. Resposta terapêutica; 3. Crianças e adultos; 4. Manifestação clínica. 5. Antimoniato de meglumina.

## **SUMMARY**

### **CHARACTERIZATION OF CLINICAL MANIFESTATIONS, AND RESPONSE TO TREATMENT IN CHILDREN WITH CUTANEOUS LEISHMANIASIS.**

Cutaneous leishmaniasis (LC) caused by *Leishmania braziliensis* is characterized by a well limited ulcer with raised borders. The disease occurs predominantly in young male adults and there are a limited number of studies on CL in the pediatric population. The aim of the present study was to compare the clinical presentation and response to antimonial therapy in children versus adult population. The participants were 571 patients diagnosed with CL at the Health Clinic of Corte de Pedra, Brazil, in 2016 and divided into 3 groups: 1. Age between 0-12 years, children (129 cases - 22.6%); 2. Age between 13 and 18 years, adolescents (83 cases - 14.6%); 3. Age greater  $\geq$  19 years, adults (359 cases -62.8%). The children had a shorter duration of disease, a higher incidence of head injuries and smaller lesions, when compared to the adults group ( $P < 0.05$ ). Cure was defined by complete healing of the ulcer in the absence of raised borders 90 days after initiation of therapy and failure by the presence of active ulcer or a scar with raised edges at day 90. The therapeutic failure was associated with lower age, lower duration of disease, more than one lesion and larger lesion size. After multivariate analysis, all these variables remained significant. Although the greater risk of failure due to multivariate analysis has been associated with lower age, in general, the cure rate between children (43%), adolescent (40%) and adult (48%) is similar. In conclusion, we observed that there was a significant increase in the number of children with CL compared to previous studies in the same endemic area, but with the exception of the site of the lesions, the LC presentation as well as the response to antimony therapy was similar in children and adults.

**Keywords:** 1. American Cutaneous Leishmaniasis; 2. Therapeutic response; 3. Kids and adults; 4. Clinical Manifestation; 5. Meglumine antimoniate.

## Resultados principais

As características demográficas, manifestações clínicas e resposta à terapia no dia 60 e no dia 90 em LC dos pacientes em diferentes grupos de idade são mostrados na Tabela 1.

**Tabela 1.** Características Demográficas e Clínicas da Leishmaniose Cutânea em Crianças, Adolescentes e Adultos.

Variáveis	0-12 anos (n = 129)	13-18 anos (n = 83)	>18 anos (n = 359)	Valor p
<b>Sexo masculino</b>	71/129 (55%)	58/83 (70%)	200/359 (56%)	0,05
<b>Percentual segundo grupo etário</b>	129 (22,6%)	83 (14,6%)	359 (62,8%)	
<b>Duração da doença</b>				
<b>Até 30 dias</b>	101/129 (78%)	65/83 (78%)	243/359 (68%)	<b>0,03</b>
<b>Mais de 30 dias</b>	28/129 (22%)	18/83 (22%)	116/359 (32%)	
<b>Localização da maior lesão</b>				
<b>Segmento cefálico</b>	20/129 (16%)	4/83 (5%)	14/359 (4%)	<b>0,001</b>
<b>Peito e abdome</b>	10/129 (8%)	7/83 (8%)	38/359 (11%)	
<b>Membros superiores</b>	16/129 (12%)	11/83 (13%)	44/359 (12%)	
<b>Membros inferiores</b>	83/129 (64%)	61/83 (74%)	263/359 (73%)	
<b>Número de lesões</b>				
<b>Lesão única</b>	94/129 (73%)	54/83 (65%)	253/359 (71%)	0,47
<b>Mais de uma lesão</b>	35/129 (27%)	29/83 (35%)	106/359 (30%)	
<b>Maior diâmetro (mm)</b>	11,9 ± 9,4	16,6 ± 9,9	15,8 ± 12,2	<b>0,002</b>
<b>Cura em 60 dias</b>	22/129 (17%)	23/83 (28%)	90/359 (25%)	0,12
<b>Cura em 90 dias</b>	56/129 (43%)	33/83 (40%)	172/359 (48%)	0,34

As porcentagens podem não somar 100% devido ao arredondamento. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste qui-quadrado e as contínuas pelo teste ANOVA. O valor p na última coluna corresponde à comparação entre os três grupos. Para as comparações 2x2 das variáveis contínuas, utilizamos o pós-teste de Bonferroni. Para a variável de maior diâmetro, duas comparações foram estatisticamente significantes: 0-12 anos versus 13-18 anos ( $p = 0,011$ ); 0-12 anos versus >18 anos ( $p = 0,003$ ); não houve diferença entre os grupos 13-18 anos versus >18 anos ( $p = 1,0$ ).

Houve uma predominância de pacientes do sexo masculino em todos os grupos, mas, em particular, no grupo etário dos 13 aos 18 anos. Do ponto de vista da apresentação clínica, não houve diferença entre os grupos de idade e do número de lesões. A duração da doença foi significativamente menor em crianças e adolescentes do que adultos e a frequência de lesão na face ou na cabeça foi de cerca de quatro vezes maior em crianças do que em adultos. Não houve diferença em relação ao tipo de lesão, mas as úlceras foram menores nas crianças do que nos outros dois grupos. Não houve diferença com relação à resposta do tratamento nos dias 60 ou 90 após o início do tratamento.

A adesão ao tratamento, idade, duração da doença, lesões múltiplas e maior tamanho da lesão foram identificados como fatores associados à falha terapêutica (Llanos-Cuentas 1984; O'Neal 2007; Valência 2012). O tratamento da doença em pacientes com curta duração da doença e na fase pré-ulcerativa e a ocorrência de múltiplas lesões estão entre os principais fatores associados à falha terapêutica. Com o objetivo de identificar os preditores de insucesso terapêutico nos participantes do estudo, foi realizada uma análise estatística descritiva comparando os pacientes que foram curados e os pacientes que falharam ao tratamento, segundo as variáveis demográficas e clínicas (Tabela 2).

**Tabela 2.** Preditores a Falha Terapêutica em Pacientes com Leishmaniose Cutânea no Dia 90 Após o Início do Tratamento.

<b>Variáveis</b>	<b>Cura (n = 261)</b>	<b>Falha (n = 310)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Idade (anos)</b>	31,5 ± 20,6	26,0 ± 17,4	<b>0,001</b>
<b>Sexo masculino</b>	144/261 (55%)	185/310 (60%)	0,317
<b>Peso (kg)</b>	53,7 ± 20,1	55,6 ± 22,5	0,311
<b>Duração doença (dias)</b>	39,3 ± 33,0	32,0 ± 22,4	<b>0,002</b>
<b>Duração da doença</b>			
<b>Até 30 dias</b>	117/261 (68%)	232/310 (75%)	0,078
<b>Mais de 30 dias</b>	84/261 (32%)	78/310 (25%)	
<b>Localização da maior lesão</b>			
<b>Segmento cefálico</b>	18/261 (7%)	20/310 (7%)	0,246
<b>Tronco</b>	30/261 (12%)	25/310 (8%)	
<b>Membros superiores</b>	26/261 (10%)	45/310 (15%)	
<b>Membros inferiores</b>	187/261 (72%)	220/310 (71%)	
<b>Número de lesões</b>	1,45 ± 1,09	1,65 ± 1,21	<b>0,032</b>
<b>Número de lesões</b>			
<b>Lesão única</b>	198/261 (76%)	203/310 (66%)	<b>0,009</b>
<b>Mais de uma lesão</b>	63/261 (24%)	107/310 (35%)	
<b>Diâmetro maior lesão (mm)</b>	13,4 ± 8,8	16,4 ± 13,1	<b>0,001</b>

As porcentagens podem não somar 100% devido ao arredondamento. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste qui-quadrado (com correção de continuidade para tabelas 2x2) e as contínuas pelo teste t de Student ou t'

**Tabela 3.** Análise Univariada e Multivariada de Preditores da Falha Terapêutica na Leishmaniose Cutânea.

Variáveis	Análise univariada		Análise multivariada	
	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	p
<b>Idade (anos)</b>	0,985 (0,976-0,994)	<b>0,001</b>	0,983 (0,974-0,992)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Duração da doença (dias)</b>	0,989 (0,982-0,996)	<b>0,003</b>	0,987 (0,974-0,995)	<b>0,001</b>
<b>Número de lesões</b>	1,180 (1,010-1,377)	<b>0,037</b>	1,176 (1,005-1,376)	<b>0,043</b>
<b>Diâmetro maior lesão (mm)</b>	1,026 (1,009-1,043)	<b>0,003</b>	1,036 (1,018-1,055)	<b>&lt; 0,001</b>

O critério para falha foi a presença de úlcera ativa no dia 90 ou a presença de uma cicatriz com bordas elevadas.

Quatro variáveis testados foram preditores independentes de falha terapêutica em 90 dias. A idade e a duração da doença têm relação de inversão com a falha terapêutica, em quanto a maior idade e a duração da doença, menor a chance de falha. Para cada ano adicional de idade, a chance de falha diminui em 1,7% (mesmo após o ajuste para a duração da lesão, o número de lesões e o diâmetro da maior lesão). Para cada dia extra de duração da doença, a chance de insucesso diminui em 1,3% (mesmo após ajuste para idade, número de lesões e diâmetro da maior lesão). O número de lesões e o diâmetro da lesão foram relacionados diretamente com a falha. Quanto maior o número de lesões e o diâmetro da lesão, maior a chance de falha. Para cada lesão extra, a chance de insucesso aumentou em 17,6% (mesmo após ajuste para idade, duração da doença e diâmetro da maior lesão). Para cada mm extra no diâmetro da lesão, a chance de insucesso aumenta em 3,6% (mesmo após ajuste para idade, duração da doença e número de lesões).