

### O Diabetes Mellitus Modifica a Apresentação Clínica e Aumenta a Falha Terapêutica de Pacientes com a Leishmaniose Cutânea

Autor(es): Alexandro Souza do Lago<sup>1</sup>, Camilla Sampaio<sup>1</sup>, Augusto M. Carvalho<sup>1</sup>, Neuza Lago<sup>1</sup>, Luiz Henrique Guimarães<sup>2</sup>, Jamile Lago<sup>1</sup>, Paulo Machado<sup>3</sup>, Lucas P. Carvalho<sup>3</sup>, Edgar M. Carvalho<sup>3</sup>

Instituição(es): <sup>1</sup>UFBA - Universidade Federal da Bahia, <sup>2</sup>UFSB| <sup>3</sup>COM-HUPES; PPGCS; INCT

**Introdução:** A leishmaniose cutânea causada pela *Leishmania Viannia braziliensis* é a principal forma clínica de leishmaniose tegumentar americana. A leishmaniose apresenta formas clínicas bem definidas, como a leishmaniose cutânea (LC), a leishmaniose mucosa (LM) e a leishmaniose disseminada (LD). A LC se caracteriza por úlceras bem delimitadas com bordas infiltradas elevadas e com fundo granuloso. Essa é uma doença que acomete predominantemente adultos jovens do sexo masculino e em 40% dos casos as úlceras são em membros inferiores. Embora a resposta imune do hospedeiro seja necessária para o controle da doença e impeça a disseminação da *Leishmania*, a persistência do parasito leva a uma resposta inflamatória exagerada, que se associa com o aparecimento da úlcera e retarda a cura da doença. O diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica caracterizada por hiperglicemia e risco aumentado de morbidade e mortalidade para doenças infecciosas. Adicionalmente, o DM aumenta o risco de infecções bacterianas e infecções causadas por agentes intracelulares como a tuberculose. Entretanto, há uma carência de informação sobre a associação de DM com a LC. **Objetivo:** Avaliar a influência do DM nas manifestações clínicas, resposta imune e resposta ao tratamento de pacientes com LC. **Material e Métodos:** Essa coorte teve a participação de 30 pacientes com LC sem DM e 30 com LC e DM pareados por idade e sexo atendidos no Posto de Saúde de Corte de Pedra nos anos de 2017 e 2018. O diagnóstico foi confirmado pela documentação de DNA de *L. braziliensis* por reação em cadeia de polimerase (PCR) em tecido obtido por biópsia da borda de lesão. Células mononucleares foram obtidas de sangue periférico heparinizado (20ml) e após separação por gradiente de densidade, foram lavadas com salina e ressuspenas em RPMI 1640 (GIBCO BRL, Grand Island, NY) suplementado com 5% de soro fetal bovino e antibiótico. A produção de citocinas no sobrenadante de células mononucleares estimuladas com antígeno de *Leishmania* foi feita por ELISA. Todos os pacientes foram tratados com glucantime (Sanofi-Aventis) na dose de 20 mg / Kg/ dia durante 20 dias por via endovenosa e os diabéticos continuaram usando os antidiabéticos já prescritos. **Resultados:** Não houve diferença entre os dois grupos, com relação a duração da doença, localização, tamanho da lesão e resposta ao tratamento. Foi observada uma frequência maior de mulheres com DM e LC. A produção de IFN- $\gamma$  (547 pg/mL (IC 167.5-1000pg/mL) e de IL-1 $\beta$  2 pg/mL (0-160pg/mL) foi menor em pacientes com DM em comparação com não diabéticos 2104pg/mL (613-2422pg/mL) e 471pg/mL (0-961pg/mL) respectivamente, ( $P < 0.05$ ). Tão importante quanto esse achado foi a documentação que 12 (42,8%) dos diabéticos apresentaram lesões atípicas de LC caracterizadas por úlceras superficiais crostosas, sem limitação precisa e com bordas largas e planas, além de discreta infiltração e presença de descamação difusa com micropápulas satélites e infecção secundária. A produção de IFN- $\gamma$  (715 pg/mL), TNF (975 pg/mL), IL-1 $\beta$  (54 pg/mL) e CXCL10 (3360 pg/mL) foi mais elevada nesse grupo de atípica do que a observada em pacientes com formas típicas da lesão IFN- $\gamma$  (404 pg/mL), TNF (261 pg/mL), IL-1 $\beta$  (0.00 pg/mL) e CXCL10 (1000 pg/mL) respectivamente. A falha terapêutica foi de 67% nos pacientes com lesões atípicas e em somente 19% nos pacientes com a forma típica da doença ( $P < .01$ ). **Conclusões:** O DM modifica a apresentação clínica da LC, e os pacientes com formas atípicas da doença têm uma resposta inflamatória com maior produção de IFN- $\gamma$ , TNF, IL-1 $\beta$  e CXCL10 e apresentam mais falha terapêutica.