

# **DETERMINAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE ITRACONAZOL E HIDROXIITRACONAZOL EM PACIENTES COM A DOENÇA DE JORGE LOBO NO ESTADO DO PARÁ**

Daniella Paternostro de Araújo GRISÓLIA

GRISÓLIA, Daniella Paternostro de Araújo. **Determinação das concentrações plasmáticas de itraconazol e hidroxitraconazol em pacientes com a Doença de Jorge Lobo, no estado do Pará**, Projeto de investigação científica do Curso de Farmácia – Centro Universitário Fibra, Belém, 2016.

O Estado do Pará ocupa o lugar com maior número de casos da Doença de Jorge Lobo, com sérias repercussões sociais e econômicas. O medicamento mais usado tem sido o ITZ, que apresenta marcada variabilidade inter e intraindividual na sua farmacocinética, o que compromete o estabelecimento da relação dose, concentração plasmática e eficácia clínica do tratamento, ressaltando a importância na dosagem das concentrações plasmáticas do ITZ e de seu metabólito, o ITZOH, que apresenta atividade duas vezes maior que o fármaco inicial. A associação de um quadro epidemiológico importante do ponto de vista regional e de alcance mundial, com a carência de dados de fungos aos

antifúngicos e com a alta variabilidade farmacocinética, e a baixa eficácia do ITZ na cura da doença justificam fortemente a realização deste trabalho. O objetivo traçado foi determinar os níveis plasmáticos de ITZ e ITZOH em pacientes atendidos, na Unidade de Referência em Dermatologia Sanitária do Estado do Pará Dr. Marcello Candia. A Doença Jorge Lobo pode ser considerada uma micose emergente e negligenciada. É frequente em regiões tropicais e subtropicais, particularmente nas Américas do Sul e Central. No Brasil, todos os casos descritos têm origem na região amazônica (BRITO e QUARESMA, 2007). A maior concentração de casos da doença ocorre entre os índios Caiabi, vivendo em áreas entre os rios Teles Pires e Tapajós, no norte do Mato Grosso. Ressalta-se que, quando esses índios foram transferidos para o Parque Nacional Indígena do Xingu, nenhum caso novo foi diagnosticado. Outras tribos que habitavam o norte do Mato Grosso não apresentavam casos da doença, sugerindo susceptibilidade genética (BARUZZI *et al.*, 1979). No Pará, os estudos sobre a doença se iniciam com os trabalhos de Azevedo em sua tese de livre-docência em 1949 e os estudos de anatomia patológica de Monteiro Leite em 1954 (LACAZ *et al.*,

2002). Monteiro Leite, em 1967, realizou autonoculação de células leveduriformes de um paciente, por via intradérmica, na face anterior do antebraço esquerdo. Transcorridos mais de 12 meses, uma pequena lesão apareceu no local da inoculação, que progrediu para uma lesão de aspecto queloidiforme. A lesão apresentou melhora após 22 anos de acompanhamento e tratamento com cloridrato de prazosina (BRITO e QUARESMA, 2007). No Serviço de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia do Pará, no período de 1955 a 2005, foram registrados 132 casos (BRITO e QUARESMA, 2007). A doença não é de notificação compulsória, contribuindo para dados estatísticos inconsistentes (WOODS, BELONE, *et al.*, 2010). É mais comum no sexo masculino. As mulheres são menos atingidas talvez pelo fato de desenvolverem atividades de menor exposição ao patógeno (BRITO e QUARESMA, 2007). A faixa etária mais atingida é de 20 a 40 anos de idade, porém já foi diagnosticada em indígena caiabi de cinco anos de idade (MACHADO e SILVEIRA, 1966) e em adolescente de 14 anos (WOODS, BELONE, *et al.*, 2010). É considerada doença profissional, por atingir em maior número profissionais que desenvolvem atividades voltadas a

agricultura (BRITO e QUARESMA, 2007). O diagnóstico da doença é clínico e laboratorial. O clínico é baseado nas características da lesão e o laboratorial, na microscopia direta do agente. O *L. loboi* apresenta-se à microscopia óptica com morfologia ovoide de parede refringente medindo 5 a 6 X 12 a 14 µm. Podem-se apresentar isolados ou formando cadeias curtas ou longas e unidas umas às outras por um tubo conector. No histopatológico, observa-se granuloma constituído por um denso infiltrado histiocitário, com múltiplas células gigantes multinucleadas e epitelioides (BRITO e QUARESMA, 2007). A terapia é longa e sujeita a recidivas, e, dependendo da situação clínica e da extensão das lesões, os procedimentos terapêuticos podem variar (MORAES, 1962). Entre os métodos terapêuticos utilizados destacam-se: farmacoterapia, terapias físicas e combinação de ambas. Algumas vezes, os antifúngicos são administrados simultaneamente a essas terapias, diminuindo o risco do surgimento de novas lesões (FISCHER *et al.*, 2002; QUEIROZ-TELLES *et al.*, 2011). Alguns trabalhos demonstraram que o itraconazol (ITZ), em diferentes esquemas terapêuticos, pode ser a melhor escolha para o tratamento. Fischer *et*

*al.* (2002) mostraram que o ITZ é eficaz em doses de 100, 200 e 400 mg/dia, administrado isoladamente ou associado à criocirurgia. A população-alvo consistiu de nove pacientes com diagnóstico da doença. Participaram do estudo indivíduos de ambos os sexos, com idade superior a 15 anos, fazendo uso de ITZ. Todas as amostras foram coletadas 24 horas após a ingestão da dose diária do medicamento e antes da próxima dose. Os pacientes foram orientados a ingerir as cápsulas de ITZ, nas doses diárias de 200, 400 mg/dia, durante as refeições, para assegurar uma boa absorção. Para determinação de ITZ e ITZOH nas amostras de plasma, foram coletados 5 mL de sangue total em tubos tipo Vacutainer, empregando-se EDTA como anticoagulante. A seguir, foram centrifugados a 2000 rpm por 10 minutos, e o plasma foi separado e armazenado em tubo tipo Eppendorf a 5 °C até o processamento. As amostras foram transferidas e analisadas no Laboratório de Toxicologia do Instituto de Ciência da Saúde da Universidade Federal do Pará – UFPA. O ITZ e ITZOH, por técnica de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência, com detector de ultravioleta. A metodologia analítica para extração, purificação bem como para as condições

cromatográficas foi baseada em estudos prévios de monitorização das concentrações plasmáticas dos fármacos que já foram descritos na literatura, onde foi realizada a validação do método determinando o limite de detecção, limite de quantificação, precisão, exatidão, recuperação, estabilidade, interferentes, linearidade e curva de calibração. O projeto foi submetido aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisas em Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará. Na análise estatística, o coeficiente de “Pearson” ( $r$ ) e a regressão linear foram empregados na estimativa das correlações entre os diversos resultados obtidos no estudo. O teste  $t$  de student foi empregado na comparação das médias e qui-quadrado para avaliar a evolução clínica dos pacientes. Os testes estatísticos mencionados foram realizados com auxílio dos programas *EXCEL®* e *INSTAT®*. O nível de significância aceito foi de 5%. Após a identificação da presença do fungo *Lacazia loboi*, avaliamos as características demográficas e clínicas gerais destes pacientes. Dessas, um (11.1%) era do sexo feminino e oito (88.8%) eram do sexo masculino. A média de idade no período do diagnóstico foi de 60.22 anos, variando de 50 a 74 anos.

As principais atividades profissionais identificadas foram: lavrador seis (66.6%), mestre obra um (11.11%), servente de pedreiro um (11.11%) e aposentado um (11.11%). Em relação à distribuição geográfica, os pacientes eram provenientes de nove municípios do Estado do Pará, sendo a maioria oriunda da região nordeste. Quanto à distribuição anatômica das lesões, podemos observar que 55.55% das lesões estavam localizadas nos membros inferiores, 11.11% nos membros superiores, 22.22% na face e 11.11% no abdome. Quanto aos tipos de lesões, 55.55% dos casos apresentavam lesões em placa e 44.44%, lesões nodulares. Para avaliarmos a evolução clínica, separamos os pacientes em dois grupos de acordo com a avaliação clínica. Observamos que 88.88% apresentaram melhora com o medicamento itraconazol. Os resultados da dosagem de ITZ nas 9 amostras de plasma dos pacientes que fizeram uso de 200 mg/dia mostraram concentrações de ITZ, variando de 129 a 532 ng/ml, com valor médio de  $259.44 \pm 109.64$  ng/ml e coeficiente de variação (CV) interindividual de 42.26 %. Para o ITZOH as concentrações variaram de 935 a 1528 ng/ml com valor médio de  $1175 \pm 152.06$  ng/ml e coeficiente de variação (CV) interindividual de 12.93 %.

Quanto às concentrações plasmáticas de ITZ, fazendo uso de 200 mg/dia, o coeficiente de variação interindividual foi de 42.26%.. Quanto às concentrações plasmáticas de ITZOH, fazendo uso de 200 mg/dia, o coeficiente de variação interindividual foi de 12.93%. Os pacientes que utilizaram doses de 200 mg/dia de ITZ, 88.88% (8 pacientes) obtiveram melhora das lesões e 11.11% (1 paciente) apresentaram cura. O grupo com melhora apresentou um valor médio de  $265.12 \pm 115$  ng/ml e com cura 214 ng/ml. Não houve diferença estatística significativa entre eles.

**PALAVRAS-CHAVE:** Itraconazol e Hidroxitraconazol  
Concentrações plasmáticas. Doença de Jorge Lobo.  
Pará.

## REFERÊNCIAS

BARUZZI, R. G.; LACAZ, C. S.; SOUZA, F. A. A. História natural de doença de Jorge Lobo: ocorrência entre os índios Caiabi (Brasil Central). **Rev. Med. Trop. São Paulo.**, v. 21, p. 302-38. , 1979.

BRITO, C. A.; QUARESMA, J. A. Lacaziose (Jorge Lobo's diseases): review and update. *An Bras Dermat*, v. 82, p. 461-74, 2007.

FISCHER, M. et al. [Sucessful treatment with clofazimine and itraconazole in a 46 year old patient after 32 years duration of disease]. **Hautarzt**, 2002, v. 53, n. 10, p. 677-81.

LACAZ, C. S. et al. Tratado de Micologia médica. 9. São Paulo: 1104. 2002.

LOBO, J. Um caso de blastomicose, produzido por uma espécie nova, encontrada em Recife. *Rev Med Pernamb.* 1: 763-75. p. 1931.

MACHADO, P. A.; SILVEIRA, D. F. Piraip, a falsa lepra dos Caiabis. *Rev Bras Leprol.* v. 34, p. 60, 1966.

MORAES, M. A. P. Blastomicose tipo Jorge Lobo. Seis casos novos encontrados no estado do Amazonas, Brasil. **Rev Inst Med Trop São Paulo.**, v. 4, p. 187-97., 1962.

QUEIROZ-TELLES, F., NUCCI, M., COLOMBO, A. L. et al. Mycoses of implantation in Latin America: an overview of epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Med Mycol*, v.49, p.225-236, 2011.

TALHARI, C. et al. Disseminated lobomycosis. **Int J Dermatol**, v. 47, n. 6, p. 582-3, Jun 2008.

WOODS, W. J. *et al.* Ten years experience with Jorge Lobo's disease in the state of Acre, Amazon region, Brazil. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v. 52, n. 5, p. 273-8, Sep-Oct 2010.