

Lúpus eritematoso induzido por drogas: revisão integrativa

Drug induced lupus erythematosus: integrative review

Luís Roberto Félix Alkimim¹
Keury Soares Xavier¹
Letícia Sampaio Barbosa¹
Isabella Dias Raposo¹
Breno Gabriel Rodrigues Queiroz¹
Luiza Augusta Rosa Rossi-Barbosa¹

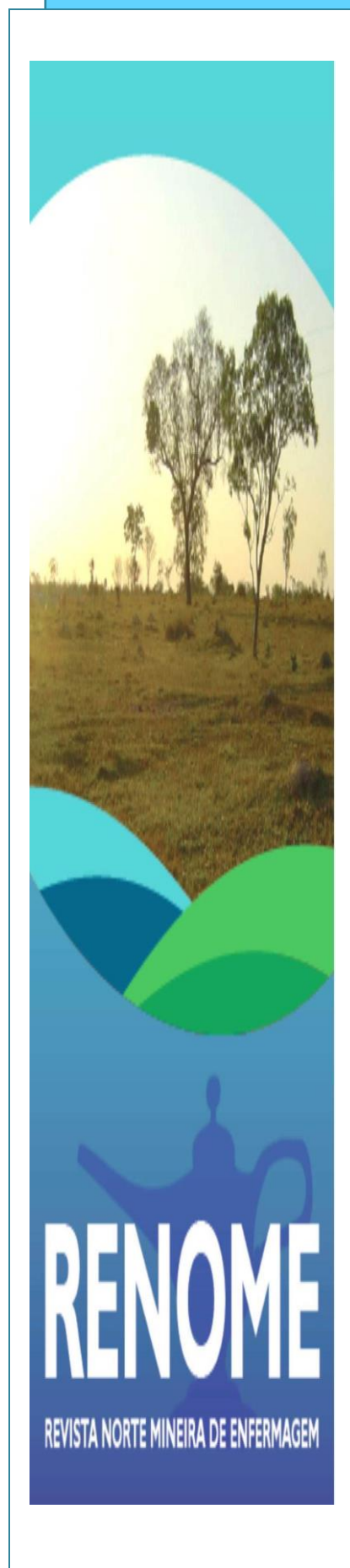
¹ Faculdades Unidas do Norte de Minas. Montes Claros, Minas Gerais, Brasil.

Autor para correspondência:

Luís Roberto Félix Alkimim
Rua: José Gomes, 364 - José Carlos de Lima
Montes Claros – MG - Brasil
CEP: 39402-350

Resumo: Objetivou-se compreender a apresentação do Lúpus Induzido por Drogas (LID) e sua importância clínica dentre as doenças reumatológicas através de artigos das bases de dados Bireme (Medline, Lilacs e Scientific Eletronic Library Online- SciELO) no período de 2007 a 2012. Realizou-se uma revisão integrativa com a seleção de oito artigos: seis na Medline, um na Lilacs e um na SciELO. Observou-se que no LID o quadro clínico é semelhante ao lúpus eritematoso sistêmico idiopático, mas está temporalmente associado ao uso de medicamentos específicos e apresenta melhora após suspensão da medicação. Procainamida e hidralazina são as duas medicações mais comumente associadas à doença. Existem várias hipóteses para a explicação da inadequada ativação do sistema autoimune pelas drogas. Apesar de ter sido descrita há mais de 60 anos, o mecanismo imunológico básico da doença ainda não foi estabelecido.

Descritores: Lúpus Eritematoso Sistêmico; Revisão; Reumatologia; Doença.



Abstract: This study aimed to understand the presentation of drug-induced lupus (DIL) and its clinical significance among the rheumatic diseases through articles from Bireme (Medline, Lilacs e Scientific Eletronic Library Online-SciELO) from 2007 to 2012. A integrative review was realized and eight articles was selected, six in Medline, three in Lilacs and two in SciELO. It was observed that the LID has clinical symptoms similar to idiopathic SLE, but is temporally associated with the use of specific drugs and shows improvement after discontinuation of medication. Procainamide and hydralazine are the two drugs most commonly associated with the disease. There are several hypotheses to explain the inappropriate activation of the autoimmune system by drugs, but despite having been described more than 60 years, the basic immune mechanism of the disease has not been established.

Descriptors: Lupus Erythematosus; Rheumatology; Review; Disease.

Introdução

O lúpus induzido por drogas (LID) é descrito como semelhante ao lúpus eritematoso sistêmico idiopático (LES), no entanto relacionado à exposição a certos medicamentos (por mais de 30 dias), havendo, normalmente, a remissão do quadro após a suspensão da medicação⁽¹⁾.

O primeiro caso de LES foi descrito em 1945 devido ao uso de Sulfadiazina⁽²⁾. Com o aumento da introdução de medicamentos na prática médica aumentou também a lista de medicamentos que podem causar este estado patológico⁽³⁾.

Os mecanismos envolvidos na fisiopatogenia da LID ainda não foram completamente esclarecidos, no entanto, dados experimentais abalizam a influência da metilação do ácido desoxirribonucleico (DNA), assim como a ativação de monócitos e distúrbios dos metabólitos de determinadas drogas no processo de tolerância do sistema imunitário⁽⁴⁾.

O LID apresenta certas características diferentes do LES idiopático no que diz respeito a sua epidemiologia e apresentação clínica. Para se considerar o diagnóstico de LID é necessário que se cumpra ao menos quatro critérios da *American College of Rheumatology*⁽⁵⁾.

O objetivo deste trabalho foi verificar na literatura científica, estudos sobre o lúpus eritematoso induzido por drogas, descrevendo sua epidemiologia, imunopatogenia, quadro clínico, tratamento e fármacos indutores relacionados.

Materiais e Métodos

Este estudo constitui-se de uma revisão integrativa da literatura científica sobre o lúpus induzido por drogas, na qual foram consultados periódicos nas principais bases eletrônicas: Bireme (Medline, Lilacs e *Scientific Eletronic Library Online- SciELO*). Como se trata de um estudo de revisão, não houve necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa.

A busca foi iniciada utilizando-se o descritor: *Lúpus Eritematoso Sistêmico* (ou seu correspondente na língua inglesa: *Lupus Erythematosus, Systemic*) e o qualificador: *induzido quimicamente* (ou *chemically induced*), cadastrados nos Descritores em Ciências da Saúde criados pela Biblioteca Virtual em Saúde. Estas palavras-chave deveriam estar contidas no título, no resumo do artigo ou nos descritores.

Os critérios de exclusão levaram em consideração os artigos que após a identificação por meio de títulos e resumos, não se enquadravam ao objetivo central da pesquisa. Os relatos de caso e artigos que não estivessem nos idiomas português, inglês ou espanhol também foram excluídos.

Realizou-se uma leitura de forma crítica e reflexiva dos textos selecionados, procurando identificar os conceitos fundamentais, bem como novas informações a respeito da patologia a ser descrita.

Resultados e Discussão

Foram encontrados 459 artigos entre 2007 e 2012 e, a partir dos demais critérios de exclusão e inclusão definidos no método, foram selecionados oito artigos, sendo quatro da base de dados Medline, um da SciELO e três da LILACS. A maior parte dos estudos foi publicada na língua inglesa, totalizando seis artigos neste idioma. Encontrou-se, também, um estudo em língua portuguesa e um em espanhol.

Tabela 1 – Estudos sobre LID publicados por revista e respectivos ano e tipo de estudo.

Ano	Título da Publicação	Revista	Tipo de estudo
2007	Lúpus Induzido por Drogas – Da Imunologia Básica à Aplicada	Rev Bras Reumatol	Artigo de revisão
2007	Association or lack of association between tetracycline class antibiotics used for acne vulgaris and lupus erythematosus.	Br J Dermatol	Coorte
2009	Combined oral contraceptive use and the risk of systemic lupus erythematosus.	Arthritis Rheum	Coorte
2010	Lupus inducido por fármacos	Med Clin (Barc).	Artigo de revisão
2010	Do selected drugs increase the risk of lupus? A matched case-control study.	Br J Clin Pharmacol	Casos e controles
2011	Association between statin use and lupus-like syndrome using spontaneous reports	Semin Arthritis Rheum	Casos e controles
2011	Characterization of patients with infliximab-induced lupus erythematosus and outcomes after retreatment with a second anti-TNF agent.	Inflamm Bowel Dis	Coorte
2012	Statin-induced lupus: a case/non-case study in a nationwide pharmacovigilance database.	Lupus	Casos e controles

Epidemiologia

No que diz respeito à epidemiologia não é conhecida a verdadeira incidência do LID estimando-se em 5% dos casos de LES por ano⁽⁵⁾. Em dois estudos percebeu-se que ao contrário do LES, o LID não apresenta predomínio no sexo feminino^(5,7), com exceção da indução por minociclina⁽⁵⁾ em que há predomínio em mulheres jovens. Além disso, na doença induzida por clopromazina houve predominância no sexo masculino⁽⁷⁾.

Vários estudos identificaram a faixa etária acima de 50 anos como a de maior incidência da doença⁽⁵⁻⁷⁾. Um estudo que identificou a indução por hidralazina, quinidina e captopril destaca que estas medicações são geralmente utilizadas em condições mais prevalentes em idosos, o que justificaria a maior incidência. Foi relatado maior incidência com uso de monociclina em jovens de 15 a 30 anos com acne^(7,8).

Um estudo relatou não haver associação do LID com qualquer etnia⁽⁷⁾. Houve, também, relato do tabagismo como fator de risco para LES e consumo de álcool como fator protetor⁽⁹⁾.

Foram associados, ainda, vários fatores genéticos como de risco para LID, como alguns alelos do antígeno leucocitário humano (HLA) e enzimas hepáticas como N-acetiltransferase⁽⁵⁾.

Imunopatogenia

Não existem bases científicas concretas acerca da imunopatogenia do LID. No entanto, estudos demonstraram que a doença não se trata de uma simples reação de hipersensibilidade, visto que não há sinais de células T específicas contra o fármaco e os anticorpos^(5,6).

Necessita-se de meses ou anos de exposição às drogas para que ocorra o LID, o quadro clínico depende da quantidade de remédios administrada e a recidiva sintomatológica ocorre após um ou dois dias de utilização dos fármacos. A literatura descreve vários mecanismos possíveis que expliquem a imunopatogenia do LID, de forma geral, é considerado uma ativação inapropriada do sistema imunitário⁽⁶⁾.

De acordo com a literatura, há mecanismos que explicam a imunopatogenia, são eles: a inibição da acetilação do DNA, a ação de metabólitos ativos (que poderiam interferir com a tolerância, com a seleção tímica e/ou a ativação das células apresentadoras de antígenos), e a exposição a antígenos ocultos, que poderiam desencadear a resposta imune⁽⁵⁾.

Existe a hipótese de que os fármacos poderiam formar haptenos que desencadeariam a resposta imune, ou que as drogas teriam uma citotoxicidade direta às células do sistema imune, o que induziria a sua ativação inadequada⁽⁶⁾.

Outro estudo indicou o estrogênio como parte da imunopatogenia relacionando a sua capacidade de modular a resposta imune (devido seu papel na maturação de células B e seus efeitos sobre a distribuição da tolerância imunológica) com a sua capacidade de promover uma co-modulação para completar a ação de alguns genes que contribuem para a predisposição genética para a doença⁽⁹⁾.

Quadro clínico

A respeito do quadro clínico as características são semelhantes a do LES exceto pela melhora após a retirada da medicação, o que caracteriza a doença como autolimitada e de leve a moderada gravidade⁽⁶⁾. Um estudo relatou que as características clínicas mais frequentes na LID são mal-estar, artralgia ou artrite, mialgia, febre e perda de peso. Os sintomas cutâneos são frequentes

na forma induzida por drogas tais como quinidinas, hidralazina e fármacos anti-TNF. Outros sinais ou sintomas incluem pleurite, pericardite e hepatoesplenomegalia⁽⁵⁾.

Fármacos que implicam na ocorrência do LID

Com o aumento do uso de medicamentos na prática médica o número de fármacos associados ao LID cresce de forma constante e nos dias atuais já podem ser definidos mais de 80 tipos diferentes⁽⁶⁾. Além disso, não há uma uniformidade acerca das drogas indutoras da doença, visto que existem pelo menos dez categorias farmacológicas diferentes que se relacionam com tal, entre elas: antiarrítmicos, anti-hipertensivos, antipsicóticos, antibióticos, anticonvulsivantes, antitireoideos, anti-inflamatórios, diuréticos, estatinas e anti-TNF-alfa⁽⁵⁾.

Observou-se um risco aumentado de lúpus entre os indivíduos expostos a hidralazina, minociclina e carbamazepina, apesar do pequeno número de indivíduos expostos e baixa precisão estatística⁽⁷⁾. Um estudo descreveu a relação da utilização de minociclina para o tratamento da acne, com início de LID, mas descarta a relação da doença com outras tetraciclina⁽⁸⁾. Em dois estudos pode-se verificar a probabilidade da indução de lúpus por estatinas^(10,11), sendo indicada a avaliação da relação do risco e benefício para pacientes que necessitem desta medicação⁽¹⁰⁾.

Drogas mais recentes, tais como fator de necrose (TNF) inibidores antitumorais, também têm sido associadas à indução de lúpus⁽⁷⁾. Verificou-se associação entre o uso de contraceptivos orais combinados e o LES, sendo o risco elevado entre aquelas que iniciaram recentemente o uso de anticoncepcionais⁽⁹⁾.

O LID devido à terapêutica com infliximab para a doença inflamatória intestinal é uma ocorrência incomum e foi o objeto de um estudo no qual observou que a readministração com mais um agente anti-TNF em pacientes que desenvolveram o LID com infliximab está associada a uma baixa taxa de recorrência⁽¹²⁾.

A tabela 2 apresenta a classificação de algumas drogas associadas ao desenvolvimento do lúpus, segundo Zamorano, Pedrera e Lozano (2010).

Tabela 2: Classificação das drogas associadas ao desenvolvimento de LID.

Grupos	Drogas
Grupo I: relação definitiva com o LID	Hidralazina Procainamida Isoniazida Metildopa Clorpromazina Quinidina Minociclina
Grupo II: relação provável com o LID	Sulfassalazina Anticonvulsivantes (carbamazepina, etosuximida, fenitoína, difenilhidantoína, primidona, trimetadiona, valproato) Drogas antitireoidianas (propiltiouracil, metimazol) Terbinafina Estatinas (sinvastatina, lovastatina, fluvastatina) Penicilamina Betabloqueadores (propranolol, atenolol, acebutolol, labetalol, pindolol, metoprolol, timolol) Hidroclorotiazida Interferon- α (IFN- α) Fluorouracil
Grupo III: relação possível com o LID	Sais de ouro Antibióticos (penicilina, estreptomicina, tetraciclina, ciprofloxacina, rifampicina) Griseofulvina Fenilbutazona Estrógenos (anticoncepcionais orais e terapia de reposição hormonal) Reserpina Lítio Ácido paraaminosalicílico Captopril Bloqueadores dos canais de cálcio Clonidina Hidroxiuréia Genfibrozila
Grupo IV: drogas recentes possivelmente causadoras de LID	Interleucina-2 Clobazam Clozapine Tocainida Lisinopril Anti-TNF (etanercepte, infliximabe, adalimumabe) Efalizumabe Zafirlucaste Bupropiona

Adaptado de Zamorano, Pedrera e Lozano (2010)

Tratamento do LID

Atualmente as tentativas de reversão do quadro clínico do LID são pautadas na retirada do fármaco suspeito, sendo o tempo de melhora de difícil precisão por depender de fatores como o tipo de medicamento, sintomatologia associada e características do paciente⁽⁵⁾. A possibilidade de diagnóstico de lúpus após uso de determinados fármacos, ainda que pouco utilizados, deve ser considerada, de forma que sintomas possam ser analisados quanto à reversibilidade⁽⁷⁾.

Em manifestações renais e neurológicas, por doença em estágio avançado, a utilização de imunossupressores como corticóides em doses elevadas é recomendada, enquanto doses amenizadas e anti-inflamatórios são suficientes em afecções articulares⁽⁵⁾. A carência de bases científicas sobre a imunopatogenia do LID limita os estudos para terapêuticas específicas⁽⁶⁾, a exemplo do uso de estatinas que poderiam tratar complicações de ateromas em LES e corroborar para o LID, devendo ser avaliada a relação risco benefício da terapêutica⁽¹⁰⁾.

Conclusão

Conforme revisão integrativa, o LID está relacionado a determinados fármacos, sendo que a dose e período de exposição são fatores determinantes para o aparecimento das manifestações e suas características peculiares ou semelhantes às do LES. Apresenta incidência mais prevalente em caucasianos, geralmente indistintamente entre os sexos e em faixa etária por volta de 50 anos.

A literatura evidencia não se tratar de uma simples reação de hipersensibilidade, mas da combinação de vários mecanismos, ainda não bem conhecidos, influenciados por mais de 80 tipos de drogas de diversas categorias farmacológicas. A escassez de bases científicas sobre a imunopatogenia reflete no tratamento. Atualmente não há combate específico ao LID e a tentativa de correção do quadro clínico ainda é pautada na suspensão do fármaco suspeito.

Referências

1. Adhami E. A predictive equation for drug-induced lupus. *Med Hypotheses*. 2003; 61(4): 473-6.
2. Hoffman BJ. Sensitivity to sulfadiazine resembling acute disseminated lupus erythematosus. *Arch Dermatol Physiol*. 1945; 51: 90-2.
3. Haraoui B, Keystone E. Musculoskeletal manifestations and autoimmune diseases related to new biologic agents. *Curr Opin Rheumatol*. 2006; 18(1): 96-100.
4. Uetrecht J. Current trends in drug-induced autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2005; 4(5): 309-14.

5. Zamorano MAA, Pedrera RL, Lozano MJC. Lupus inducido por fármacos. *Med Clin (Barc)*. 2010; 135(3): 124-129.
6. Mota MLH, Haddad GP, Lima RAC, Carvalho JF, Junqueira MIM, Santos LLN, Lima, FAC, Lúpus Induzido por Drogas – Da Imunologia Básica à Aplicada; *Rev Bras Reumatol*. 2007; 47(6): 431-437.
7. Schur PH, Rose BD. Do selected drugs increase the risk of lupus? A matched case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 2010; 70(4): 588–96.
8. Hoffstad O, Bilker W, Margolis DJ. Association or lack of association between tetracycline class antibiotics used for acne vulgaris and lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 2007; 157(3): 540-6.
9. Bernier MO, Mikaeloff Y, Hudson M, Suissa S. Combined oral contraceptive use and the risk of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009; 61(4): 476-81.
10. Moulis G, Béné J, Sommet A, Sailler L, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Statin-induced lupus: a case/non-case study in a nationwide pharmacovigilance database. *Lupus*. 2012; 21(8): 885-9.
11. Jong HJ, Tervaert JW, Saldi SR, Vandebriel RJ, Souverein PC, Meyboom RH, van Loveren H, Klungel OH. Association between statin use and lupus-like syndrome using spontaneous reports. *Semin Arthritis Rheum*. 2011; 41(3): 373-81.
12. Subramanian S, Yajnik V, Sands BE, Cullen G, Korzenik JR. Characterization of patients with infliximab-induced lupus erythematosus and outcomes after retreatment with a second anti-TNF agent. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17(1): 99-104.