

FÁRMACOS RELACIONADOS À OCORRÊNCIA DE LÚPUS

Iago Pires Fonseca¹
Camila Rodrigues Ribeiro²
Dandara Quizzi Pereira Soares³
Paulo Roberto de Azevedo Souza⁴
Ellen Zimmermann Fattori⁵
camila_rr18@hotmail.com

RESUMO

O artigo tem como objetivo analisar as características e sintomas de Lúpus. Uma doença inflamatória crônica e origem autoimune, podendo ocorrer em pessoas de qualquer idade, raça ou sexo, mesmo sendo mais frequentes em mulheres, na faixa de 20 a 45 anos. Analisando as características e manifestações clínicas serão possíveis chegar a um diagnóstico. Os tratamentos atuais procuram melhorar a qualidade de vida pelo controle dos sintomas e pela diminuição das crises. Modificações no estilo de vida como dietas e proteção da pele são necessárias. Outras medidas para controlar a doença são com medicamentos que podem ser anti-inflamatórios, esteroides e imunossupressores, em alguns casos.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome lúpus-like, lúpus induzido por drogas, reações de hipersensibilidade, LID, LED Idiopático.

1. INTRODUÇÃO

Seu significado Lúpus é do latim para lobo, as lesões da pele se assemelham a mordidas de lobo. O sistema imunológico (SI) é o principal responsável pela proteção do organismo contra doenças infecciosas. Este sistema é composto por células e moléculas responsáveis por reconhecer antígenos estranhos e excretá-los

¹ Acadêmico do 4º período do curso de Farmácia da Faculdade Vértice Trirriense – UNIVÉRTIX.

² Acadêmica do 4º período do curso de Farmácia da Faculdade Vértice Trirriense – UNIVÉRTIX.

³ Pós-graduanda em Gestão Industrial de Fármacos pela UNICSUL (Universidade Cruzeiro do Sul), Farmacêutica pela UFJF (Universidade Federal de Juiz de Fora). Tecnóloga em Produção em fármacos pelo UEZO (Centro Universitário Estadual da Zona Oeste).

⁴ Graduado em Tecnologia de Processamento de Dados. Mestre em Informática. Professor da Faculdade Vértice Trirriense – UNIVÉRTIX.

⁵ Farmacêutica Bioquímica pela UFJF. Habilitação em Indústria de Medicamentos e Alimentos - UFJF. Especialista em Análises Clínicas - UFJF. Habilitação em Farmácia Comunitária – Fiocruz. Graduada em Pedagogia – Falc. Farmacêutica do Núcleo de Apoio à Procuradoria Adjunta de Suporte à saúde (NAPASS) do município de Três Rios/RJ. Docente e Coordenadora do curso de Farmácia Faculdade Vértice Trirriense – UNIVÉRTIX.

ou inativa-los, através de mecanismos específicos, (HAUBRICHT; TSCHURTSCHENTHALER; 2009) especialmente a ativação de linfócitos (células efectoras) e a produção de anticorpos. (PRIETO; REYES; SANZ; ALVAREZ-MON, 1997)

O sistema imunológico não age apenas na eliminação de micro-organismos, mas também na regulação de células. É responsável, por exemplo, pelo apoptose de células que já completaram seu ciclo ou por células potencialmente cancerosas. Desta forma, é possível perceber que o sistema imunológico também é capaz de reconhecer antígenos próprios (PASSOS, 2008)

Quando ocorre uma resposta anormal a componentes próprios do nosso organismo, o resultado é a quebra do controle ativo de tolerância imunológica, resultando na produção de auto anticorpos. (HAUBRICHT, 2009). Estes autos anticorpos atacam células saudáveis, provocando reações inflamatórias e danos em menor ou maior escala, dando origem a doenças autoimunes, que temos como destaque principal o Lúpus Eritematoso Sistêmico. (PRIETO; PÉREZ; REYES; ALVAREZ-MON, 1997)

O LES não possui causa definida, e não atinge prioritariamente algum grupo específico. Diversos estudos destacam o seu aparecimento após grandes traumas físicos e psicológicos/emocionais, entretanto, é importante destacar também o seu desenvolvimento após a introdução de tratamentos farmacoterápicos (BEZZERA; VILAR; BARBOSA; SANTOS; CASTRO; TRINDADE; et al,2005). O primeiro caso de LES foi descrito em 1945 devido ao uso de Sulfadiazina (HOFFMAN, 1945). E com o aumento da introdução de medicamentos na prática médica, houve também o aumento da lista e medicamentos que podem causar este estado patológico.

O objetivo deste trabalho foi verificar na literatura científica, estudos sobre o lúpus eritematoso induzido por drogas, descrevendo os fármacos potencialmente indutores relacionados.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Lúpus Eritematosos Sistêmico (LES)

Conforme Viggiano e colaboradores (2008), as doenças de origem autoimune possuem clínicas distintas, mas abrange de forma geral a alteração na resposta

imune normal, devido à perda ou diminuição da tolerância para constituintes do próprio corpo. Podem ser classificadas em sistêmicas e órgão-específico.

Dentre as doenças autoimunes inflamatórias sistêmicas estão incluídas a artrite reumatoide, o lúpus eritematoso sistêmico (LES), a dermatomiosite, a polimiosite, a esclerose sistêmica, as vasculites e a síndrome de Sjögren. (DUARTE, 2001)

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) consiste em uma doença inflamatória crônica, que atinge todos os sistemas do corpo e possui natureza autoimune, caracterizada pela presença auto-anticorpos (VIGGIANO; SILVA; MONTANDON; BARBOSA, 2008). Evolui com as mais variadas manifestações clínicas, alternando de exacerbação e remissão. (SATO, 2002)

Após anos de estudo sobre o assunto, foi elucidada a origem multifatorial do Lúpus (BONFÁ, 2000), envolvendo principalmente fatores hormonais, genéticos, ambientais (radiação e utilização de medicamentos), infecciosos (virais) e estresse psicológico. Há um grande destaque ao fator psicossomático, sendo este principal responsável pelo desencadeamento da doença. (SATO, 2002)

O sistema nervoso central (SNC) é frequentemente atingido, gerando sintomas neurológicos e/ou psiquiátricos, tais como: convulsões, cefaleia, síndrome orgânica cerebral e psicose (BONFÁ, 2000). Alguns trabalhos têm correlacionado estas manifestações clínicas à presença de alguns anticorpos.

2.2 Tratamento Medicamentoso PCDT (Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas)

Dentre os medicamentos utilizados temos os antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina) e os GCs, podendo ser afetado pela doença, órgãos ou sistemas,

Em ensaio clínico randomizado, o uso de hidroxicloroquina (HCQ), foi comparado com o de placebo em pacientes com atividade leve avaliada pelo escore SLEDAI, os pacientes tratados com HCQ desenvolveram, no final do seguimento, menos artrite (PORTARIA SAS/MS nº 100, 2013.)

Em outro estudo duplo-cego, randomizado e placebo-controlado com 23 pacientes e 12 meses de seguimento, observou-se que pacientes em uso de difosfato de cloroquina ao final do estudo estavam usando dose de prednisona significativamente menor e apresentavam escores de SLEDAI significativamente menores do que o grupo placebo. O risco de reativação da doença foi 4,6 vezes maior no grupo placebo quando

comparado ao em uso de difosfato de cloroquina. (MEINAO; SATO; ANDRADE, 1996)

Para pacientes em uso de antimaláricos e que não conseguem atingir a dose de manutenção de prednisona até 7,5 mg/dia, há indicação de associação de outro medicamento para poupar GC. Azatioprina (AZA) e metotrexato (MTX) têm comprovada ação poupadora de GC. (CARNEIRO; SATO, 1999.)

2.3 Epidemiologia

O LES é uma doença que atinge predominantemente mulheres mais jovens, durante a fase reprodutiva e é cerca de três vezes mais frequente em homens afrodescendentes que em homens brancos. Entretanto, pode ocorrer em todas as etnias e faixa etárias, em diversas partes do mundo (MATTJE, 2006; BORBA, 2008)

No Brasil, não há números exatos, mas estima-se que cerca de 70 mil pessoas vivam com lúpus, sendo sua maioria do sexo feminino. Desta forma, uma a cada 1.700 mulheres possuam LES. Apenas no estado do Rio de Janeiro, acredita-se que haja mais de 4mil pessoas em tratamento para a doença (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2019)

O diagnóstico da doença é feito através de análise laboratorial acompanhada de investigação clínica, uma vez que apenas um dos métodos não é suficiente para fechar o diagnóstico, devido à presença de sinais e sintomas relacionados a diferentes doenças. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2019)

Evitar o sol e as lâmpadas em função da radiação ultravioleta, os danos desta radiação podem ser mais rápidos que a regeneração natural da pele. (ARAÚJO; YÉPEZ, 2007)

As características principais do LES são destacadas na figura 01.



Figura 01: Principais Características do LES. Fonte: Adaptado do Centro Oficial de Formación Profesional (2019).

Segundo BERBET (2005), o lúpus eritematoso cutâneo crônico (LECC) é o tipo que mais atinge as mulheres. Sua forma mais comum é o Lúpus Eritematoso Discoide Localizado (LEDL), identificado por lesão maculosa, eritematosa e bem definida. Normalmente, tornam-se mais infiltradas com o tempo, tendendo a criar uma camada espessa e queratinosa. Quando as lesões discoides ultrapassam a região abaixo do pescoço são classificadas em LE discoide disseminado (BERBERT, 2005).

2.4 Lúpus induzido por drogas (LID)

De acordo com FORTE (2003), o Lúpus Induzido por Drogas (LID) é definido como o LES idiopático, e é relacionado à exposição a fármacos por períodos iguais ou maiores de 30 dias. Normalmente, há a resolução do quadro mediante a suspensão do medicamento desencadeante. Os mecanismos envolvidos no desenvolvimento do LID ainda não são totalmente elucidados, embora dados

experimentais apontem possíveis fatores, como a inibição da metilação do ácido desoxirribo nucléico (DNA) a ativação de monócitos e distúrbios dos metabólitos de determinadas drogas no processo de tolerância do sistema imunitário (FORTE 2003/ UETRECTH, 2005).

Dentre os fatores ambientais envolvidos no desenvolvimento desta doença, merecem destaque alguns medicamentos tais como a hidralazina, aprocaínamida, D-penicilamina e a hidrazida, as quais podem induzir ao LES (SARZI-PUTTINI; ATZENI; CAPSONI; LUBRAN; DORIA, 2005).

Em indivíduos com predisposição genética, as infecções virais podem levar a ativação policlonal sustentada dos linfócitos B, provocando uma produção exacerbada de anticorpos em pacientes mais susceptíveis a doenças autoimunes (MOTA; HADDADA; LIMA; CARVALHO; MUNIZ-JUNQUEIRA, 2007).

3. METODOLOGIA

A metodologia aplicada teve como base a consulta de publicações nas principais bases eletrônicas como Medline, Lilacs, BVS (Biblioteca virtual em saúde), Scielo (Scientific Eletronic Library Online) e Google Acadêmico. A busca foi realizada utilizando as palavras-chave. Como critérios de exclusão foram utilizados: artigos que estivessem nas línguas portuguesas e espanholas; artigos publicados a partir do ano 1945 e que não se enquadrassem no objetivo central desta pesquisa. Foram utilizados um total de 22 artigos e uma cartilha para elaborar esta revisão bibliográfica.

Segundo Fonseca (2002), qualquer trabalho científico tem início com uma pesquisa bibliográfica, que possibilita o pesquisador conhecer o que já foi analisado sobre o assunto.

A pesquisa bibliográfica “é a base para as demais pesquisas e pode-se dizer que é uma constante na vida de quem se propõe a estudar” (CRUZ, 2001, p.32).

4. ANÁLISE E DISCUSSÕES

O LES pode se desenvolver por pré-disposição a doença ocorrendo uma resposta anormal a componentes próprios do nosso organismo, assim produzindo

anticorpos contra ele mesmo (HAUBRICHT, 2009). Os anticorpos atacam células saudáveis, provocando reações inflamatórias e danos, causando os sintomas da doença, dor nas articulações, fadiga, febre, lesões na pele, entre outras (PRIETO; PÉREZ; REYES; ALVAREZ-MON, 1997).

Contra partida LID, ocorre por consumo de determinados medicamentos por um período prolongado. Porém há uma melhora mediante a suspensão do medicamento que desencadeia a doença. A escolha da hidralazina no manejo da hipertensão foi substituída por novas drogas anti-hipertensivas, com efeitos colaterais mais aceitáveis.

Vários estudos identificaram a faixa etária acima de 50 anos como a de maior incidência da doença (ZAMORANO; SCHUR, 2010). Um estudo que identificou a indução por hidralazina, quinidina e captopril destaca que estes fármacos são geralmente utilizados prevalentemente em idosos, o que justificaria a maior incidência. Foi relatada maior incidência com uso de moniciclina em jovens de 15 a 30 anos com acne (HOFFSTAD, 2007). Houve, também, relato do tabagismo como fator de risco e consumo de álcool como fator protetor (BERNIR, 2009). 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 (ZAMORANO, 2010).

Tabela 01: Classificação das drogas relacionadas à ocorrência de LID

Grupo	Drogas
Grupo 1: Drogas Definitivamente Capazes de Induzir lúpus	Hidralazina Procainamida Isoniazida Metildopa Clorpromazina Quinidina Minociclina

Grupo 2: drogas Provavelmente Capazes de Induzir lúpus	Sulfassalazina Anticonvulsivantes(carbamazepina, etosuximida, fenitoína, difenilhidantoína, primidona, trimetadiona, valproato) Drogas antitireoidianas (propiltiouracil, metimazol) Terbinafina Estatinas (sinvastatina, lovastatina, fluvastatina) Penicilimina Betabloqueadores (propranolol, atenolol, acebutolol, labetalol, pindolol, metoprolol, timolol) Hidroclorotiazida Fluorouracil
Grupo 3: Drogas Possivelmente capazes De induzir lúpus	Sais de ouro Antibióticos (peniciclina, estreptomicina, tetraciclina, ciprofloxacina, rifampicina) Griseofulvina Fenilbutazona Estrógenos (anticonceptivos orais e terapia de reposição hormonal) Reserpina Lítio Ácido paraaminosalicílico Captopril Bloqueadores dos canais de cálcio Clonidina Hidroxiuréia Genfibrozila
Grupo 4: Drogas Recentemente Relatadas como Capazes de Induzir lúpus	Interleucina-2 Clobazam Clozapine Tocainida Lisinopril Anti-TNF (etanercepte, infliximabe, adalimumabe) Efalizumabe Zafirlucaste Bupropiona

Fonte: (Sarzi-Puttini; Atzeni; Capsoni; Lubrano; Doria, 2005)

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Há mais de 60 anos temos casos descritos do LID, uma quantia de mais de cem fármacos listados como possíveis causadores, os sintomas são similares ao do LES idiopático, porém o LID se diferencia pela rápida melhora no quadro clínico após a suspensão das drogas. Há causa multifatorial dependendo da genética e metabolismo dos fármacos. Os grupos de maior incidência são os caucasianos de ambos os sexos e em idade mais avançada. O diagnóstico muitas vezes é difícil pelos achados laboratoriais e sintomas que podem se semelhantes a outras doenças. Anos após o descobrimento da doença ainda hoje é difícil diagnosticar pela escassez de estudos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO A.D. e YÉPEZ M.A.T. **Expressões e sentidos do lúpus eritematoso sistêmico (LES)**. Estud. psicol.2007; 12(2): 119-127.^[PS1]

Berbert A.L.C.V. e Mantese S.A.O. Lúpus eritematoso cutâneo: aspectos clínicos e laboratoriais. An. Bras. Dermatol. 2005; 80(2): 119-31.

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.

Bezzerá ELM, Vilar MJP, Barbosa OFC, Santos SQ, Castro MA, Trindade MC, et al. Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES): Perfil Clínico-Laboratorial dos Pacientes do Hospital Universitário Onofre Lopes (UFRN-Natal/BRASIL) e Índice de Dano nos Pacientes com Diagnóstico Recente. Rev Bras de Reumatol 2005 nov/dez; 45(6): 339-342.

Bonfá ESDO, Borba Neto EFB: Lúpus Eritematoso Sistêmico. In: Bonfá ESDO, Ioshinari NH: Reumatologia para o clínico. Editora Roca, São Paulo, 2000, p. 25-33.

Borba EF, Latorre LC, Brenol JCT, Kayser C, Silva NA, Zim- mermann AF, et al. Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. Rev Bras Reumatol; julho/ agosto 2008; 48(4):196-207.

Carneiro JR, Sato EI. Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 1999 Jun;26(6):1275-9.

CENTRO OFICIAL DE FORMACIÓN PROFESIONAL. CICLO IMAGEN PARA EL DIAGNÓSTICO Y MEDICINA NUCLEAR, Disponível em: <<http://www.cicloimagendiagnostico.com/lupus-por-lucia-garcia-gonzalez-cesur-murcia/lupus/>>. Ano de acesso 25/07/2019.

Duarte AA. Lúpus Eritematoso Cutâneo. Anais Brasileiro de Dermatologia. Rio de Janeiro; 2001 nov/dez ;76(6): 655-671.

ForteWCN, AlmeidaRM, Bizuti GSC, Forte DN, Bruno S, Filho FSR et al. Fagocitose por neutrófilos no Lúpus Eritematoso Sistêmico. Rev. Assoc. Med. Bras. 2003; 49(1): 35-39.

Haubricht L, Tschurtschenthaler NN. Lúpus Eritematoso Sistêmico: seu Aspecto Laboratorial na Determinação Clínica. Rev Laes e Haes 2009; 179: 144-158.

Hoffman BJ. Sensitivity to sulfadiazine resembling acute disseminated lupus erythematosus. Arch Dermatol Physiol 51: 90-2, 1945.

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.

Mattje GD, Turato ER. Experiências de vida com Lúpus Eritematoso Sistêmico como relatadas na perspectiva de pacientes ambulatoriais no Brasil: Um estudo clínico-qualitativo. Rev Latino-am Enfermagem. 2006; 14(4).

Meinao IM, Sato EI, Andrade LE, et al. Controlled trial with chloroquine diphosphate in systemic lupus erythematosus. Lupus. 1996 Jun;5(3):237-41.

MotaLMH, HaddadaGP, LimaRAC, CarvalhoJF, Muniz-JunqueiraMA, NetoLLS et al. Lúpus induzido por drogas –Da Imunologia Básica à Aplicada. Ver.Bras. Reumatol. 2007; 47(6): 431-437.

Passos LFS. Medicina Genômica no Lúpus Eritematoso Sistêmico. J. Lirne, V.4, n 1, p. 153-159, mar 2008.

Portaria SAS/MS nº 100, de 7 de fevereiro de 2013, retificada em 22 de março de 2013.

Prieto A, Reyes E, Sanz E, Alvarez-Mon M. Activación de las subpoblaciones de linfocitos a sus funciones efectoras. *Medicine* 1997;51: 2263-7.

Prieto A, Pérez A, Reyes E, Alvarez-Mon M. Tolerancia y autoinmunidad. *Medicine* 1997;51:2303-8.

Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Capsoni F, Lubrano E, Doria A: Drug-induced lupus erythematosus. *Autoimmunity* 38(7): 507-18, 2005.

Sato EI, Bonfá ED, Costallat LTL, et al: Consenso Brasileiro para o Tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Rev Bras Reumatol* 42: 362-9, 2002.

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.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. LÚPUS ERITOMATOSO SISTÊMICO, Disponível em: < <https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/lupus-eritematoso-sistemico-les/> >. Ano de acesso 25/07/2019.

Uetrech J: Current trends in drug-induced autoimmunity. *Autoimmun Rev* 4: 309-14, 2005.

ViggianoDPPO, SilvaNA, MontandonACOS, BarbosaVS. Prevalência de doenças tireoidianas auto-imunes em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2008; 52(3): 531-536.

Zamorano MAA, Pedrera RL, Lozano MJC. Lupus inducido por fármacos. *Med Clin (Barc)*. 2010; 135(3): 124-129.

