



FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA - TRABALHO FINAL

FRANCISCA CRISPIM LÉ CÔRTE-REAL

***Lúpus eritematoso induzido por fármacos:
revisão da literatura***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSORA DOUTORA MARGARIDA GONÇALO

FEVEREIRO, 2019

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

***Lúpus eritematoso induzido por fármacos:
revisão da literatura***

FRANCISCA CRISPIM LÉ CÔRTE-REAL¹

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

fclcortereal@gmail.com

The work was performed under the supervision of

MARIA MARGARIDA MARTINS GONÇALO

Clínica de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Praceta Prof. Mota Pinto, 3000-075 Coimbra, Portugal

mgoncalo@fmed.uc.pt

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	3
RESUMO.....	4
ABSTRACT	5
INTRODUÇÃO	6
MATERIAIS E MÉTODOS	8
TIPOS DE LÚPUS ERITEMATOSO INDUZIDO POR FÁRMACOS E RESPETIVA CLÍNICA	9
PATOGÉNESE	11
DIAGNÓSTICO	14
ASPETOS SEROLÓGICOS	15
ASPETOS HISTOPATOLÓGICOS	17
EXAMES LABORATORIAIS	18
IMUNOFLUORESCÊNCIA	19
EXAMES IMAGIOLÓGICOS	19
MEDICAMENTOS IMPLICADOS	21
TRATAMENTO	29
CONCLUSÃO	31
AGRADECIMENTOS	33
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34

ABREVIATURAS

ANA- Anticorpos Antinucleares

Anti-dsDNA - Anticorpo anti-ácido desoxirribonucleico de cadeia dupla

Anti-Sm - Anticorpo anti-Smith

HLA - Antígeno Leucocitário Humano

IBPs - Inibidores da Bomba de Prótons

IECA - Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina

LE - Lúpus Eritematoso

LECC - Lúpus Eritematoso Cutâneo Crônico

LECS - Lúpus Eritematoso Cutâneo Subagudo

LES - Lúpus Eritematoso Sistêmico

SSA - Antígeno A relacionado com Síndrome de Sjögren

SSB - Antígeno B relacionado com Síndrome de Sjögren

TNF - Fator de Necrose Tumoral

RESUMO

O lúpus eritematoso induzido por medicamentos apresenta características clínicas, serológicas e histopatológicas muito semelhantes às encontradas no lúpus eritematoso idiopático, sendo que ambos se podem apresentar sob a forma cutânea subaguda, ou cutânea crônica, ou sob a forma sistêmica. As lesões surgem após exposição contínua a um determinado fármaco e tendem a desaparecer após a sua suspensão, embora em alguns casos o fármaco inicie a doença que se mantém mesmo na ausência da terapêutica.

Não existem critérios de diagnóstico definidos para esta forma de lúpus, mas a suspeita diagnóstica é determinada pela identificação do fármaco causador de doença, tendo em conta a relação temporal entre o início da toma do fármaco e o aparecimento de sintomas.

A patogénese ainda não é totalmente conhecida, mas pensa-se que vários fatores contribuem para o desenvolvimento de doença. Parece existir uma predisposição genética (antigénio leucocitário humano) e os fármacos podem induzir ou facilitar autoimunidade num indivíduo geneticamente suscetível por diferentes mecanismos de ação.

Muitos fármacos já foram relacionados com a indução de lúpus eritematoso, nomeadamente a procainamida, hidralazina, terbinafina e inibidores da bomba de prótons, embora este número tenha sido crescente, particularmente devido à utilização de agentes anti-TNF α no tratamento de doenças autoimunes. Embora a terapêutica passe pela interrupção do fármaco suspeito, poderá ser necessária terapêutica adjuvante em casos mais severos ou refratários.

Neste trabalho, pretendemos fazer uma revisão das publicações recentes sobre lúpus eritematoso induzido por fármacos, as suas características clínico-patológicas, incidindo, principalmente, nas formas que apresentaram rebate cutâneo e nos fármacos com elas relacionados.

PALAVRAS-CHAVE: lúpus eritematoso induzido por fármacos, lúpus eritematoso cutâneo subagudo, lúpus eritematoso cutâneo crônico, lúpus eritematoso sistêmico, corticoesteróides, imunossuppressores, terapêutica anti-TNF α , idiopático.

ABSTRACT

Drug-induced lupus erythematosus has clinical, serological and histopathological features similar to those found in idiopathic lupus erythematosus. Both conditions can present themselves as subacute cutaneous lupus, chronic cutaneous lupus and systemic lupus. Lesions become visible after continuous drug exposure and they resolve with drug withdrawal. However, in some cases, the symptoms stay even after drug discontinuation.

There are no standard diagnostic criteria for drug-induced lupus erythematosus, but the suspicion is made by the identification of the culprit drug, which is temporally related with drug intake and the emergence of symptoms.

The pathogenesis is yet to be fully understood, however, several factors can contribute to the disease development. It is believed that genetic predisposition (human leucocytic antigen) and some drugs can induce or facilitate autoimmunity in a genetically susceptible individual by different mechanisms.

There are many drugs related to lupus erythematosus development, like procainamide, hidralazine, terbinafine, proton pump inhibitors, but there has been an increasing number due to the introduction of TNF α inhibitors in the treatment of autoimmune diseases. Although the main treatment is drug withdrawal, adjuvant therapy may be used in severe or refractory cases.

In this work, we intend to perform a review of recently published articles of clinical and pathological features of drug-induced lupus, mainly focusing on those cases with cutaneous manifestations and their culprit drugs.

KEYWORDS: drug-induced lupus erythematosus, subacute cutaneous lupus erythematosus, chronic cutaneous lupus erythematosus, systemic lupus erythematosus, corticosteroid, immunomodulators, anti-TNF α therapy, idiopathic.

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso (LE) é uma doença autoimune crónica que pode afetar múltiplos órgãos, e, por isso, ter formas de apresentação clínica diferentes, com prognóstico distinto. Existem formas de LE com envolvimento multissistémico (alterações cutâneas, articulares, renais, sanguíneas, neurológicas), característico do lúpus eritematoso sistémico (LES), e formas em que a pele é o órgão predominantemente ou exclusivamente afetado, o lúpus eritematoso cutâneo. Esta é ainda subdividida em forma crónica ou discóide e em forma subaguda.¹

O LE é uma patologia que pode surgir na presença de um conjunto de fatores, tais como a predisposição genética, que, em combinação com componentes ambientais, infecciosos e/ou hormonais, podem levar ao desenvolvimento da doença.¹ Na maioria dos casos não se identifica uma etiologia específica – LE idiopático - mas tem sido identificado de forma crescente a relação dos sintomas de LE com a exposição a fármacos/grupos de fármacos - LE induzido por medicamentos.² Esta última forma de LE surge após a exposição contínua a fármacos e, tendencialmente, resolve após a suspensão dos mesmos.^{2,3} Tal como o LE idiopático, também se pode manifestar sob três formas de apresentação distintas: LES, lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECS) e lúpus eritematoso cutâneo crónico (LECC),⁴ sendo a forma de apresentação mais frequente a cutânea subaguda.³

No LE identificam-se vários autoanticorpos, entre os quais, autoanticorpos antinucleares (ANA), anticorpos anti-dsDNA, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anti-Sm e anti-histonas, que têm especificidade diferente e estão associados preferencialmente a distintos subtipos de LE.¹ O anti-Smith é considerado o anticorpo mais específico de LES idiopático, enquanto que o anti-Ro/SSA está habitualmente ligado ao LECS, à fotossensibilidade, ao síndrome de Sjögren.⁵ Os anticorpos anti-histonas associam-se, em altas concentrações, classicamente ao LES induzido por fármacos, enquanto que os títulos de anti-dsDNA parecem estar relacionados com a atividade do LES idiopático e do LE induzido por anti-TNF α . Importa, contudo, referir que a presença destes anticorpos não é, por si só, sinal de doença, representando apenas um dos critérios de diagnóstico do *American College of Rheumatology* para o diagnóstico do LES.⁶

O primeiro caso de LE induzido por fármacos foi apresentado por Hoffman, em 1945, que descreveu as alterações cutâneas, hematológicas e renais, semelhantes a LES, num grupo de indivíduos submetidos a tratamento com sulfadiazina.⁷ Depois deste relato, muitos outros autores apresentaram associação entre sintomas de LE e a toma de fármacos, pertencentes

ou não à mesma classe de medicamentos, nomeadamente a procainamida, hidralazina, isoniazida e a alfametildopa.⁶ Com a introdução mais recente das terapêuticas anti-TNF α , este número tem sido crescente, tendo em conta que estes fármacos têm maior risco de induzirem a formação de autoanticorpos e, conseqüentemente, de desenvolver a doença num indivíduo suscetível.⁷

A fisiopatologia ainda não está totalmente esclarecida, mas é complexa e multifatorial.^{6,8} Destaca-se a predisposição genética que, associada à utilização de um fármaco capaz de induzir fotossensibilidade, conduz à lesão de áreas cutâneas expostas ao sol e, secundariamente, ao LECS induzido por medicamentos com fotossensibilidade, e, mais raramente, ao LECC. A doença autoimune prévia, principalmente se se tratar de um síndrome de Sjögren, pode também ser um fator favorecedor.⁵

Grönhagem et al. afirma que 38% dos doentes com LE cutâneo idiopático são, afinal, induzidos por fármacos.⁸ A suspeita de LE induzido por medicamentos num doente que desenvolve sintomas de LE cutâneo após a toma de um determinado fármaco ainda nem sempre é óbvia, e os critérios de diagnóstico não são muito esclarecedores, visto que não existe nenhuma característica patognomónica que diferencie as duas etiologias. Deste modo, o LE induzido por fármacos é uma patologia que necessita de divulgação e investigação adicional para que haja um diagnóstico precoce, e a interrupção do fármaco desencadeante seja rápida, de forma a permitir a melhoria sintomática da doença.²

O principal objetivo deste estudo é a realização de um artigo de revisão não sistemática, apresentando várias evidências científicas acerca dos fármacos relacionados com a indução de LE, as características clínicas e laboratoriais dos doentes com LE induzido por medicamentos, incidindo, mais especificamente, nas formas que apresentaram rebote cutâneo.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para a elaboração deste artigo, realizámos uma pesquisa nas bases de dados na *PubMed* e na *Web of Knowledge* entre maio de 2018 e janeiro de 2019, recorrendo às seguintes palavras-chave: “drug-induced”, “lupus erythematosus”, “subacute cutaneous”, “chronic cutaneous”, “idiopathic”, “*induced”.

Selecionámos artigos de revisão, investigação e *case report* escritos na língua inglesa, maioritariamente dos últimos 5 anos. Adicionalmente, incluímos alguns artigos obtidos a partir da sugestão dos próprios motores de busca.

TIPOS DE LÚPUS ERITEMATOSO INDUZIDO POR FÁRMACOS E RESPECTIVA CLÍNICA

Tal como o LE idiopático, também o LE induzido por fármacos pode ser dividido em LE cutâneo, subagudo e crónico, e em LES, que raramente se associa a lesões cutâneas.⁴

O LECS é a forma mais comum de apresentação de LE induzido por medicamentos e é mais frequente em doentes do sexo feminino (aproximadamente 72%).³ Habitualmente, o LECS induzido por medicamentos surge em doentes com idade mais avançada relativamente aos doentes com lúpus idiopático, em média aos 58 anos, a que se deve a uma utilização mais comum destas medicações em indivíduos de uma faixa etária mais alta.⁹

A forma induzida por medicamentos manifesta-se por lesões muito semelhantes às encontradas na forma idiopática. Caracterizam-se por alterações cutâneas anulares policíclicas, papulosas e descamativas, localizadas em zonas expostas à luz solar.⁹ Todavia, podemos encontrar uma apresentação mais generalizada nos casos induzidos por fármacos, onde é frequente a afeção dos membros inferiores, que podem apresentar lesões pruríticas ou ulcerativas/necróticas, típicas de vasculite de pequenos vasos.⁹ O envolvimento facial, desenvolvimento de lesões bolhosas e sintomas cutâneos semelhantes a eritema multiforme, conhecido por síndrome de Rowell, também pode ser encontrada na forma induzida por fármacos.⁹

Numa doente com lesões características de LECS induzidas por amlodipina, destacava-se um intenso prurido, um sintoma raro nestes doentes.⁹ Ao contrário do LES induzido por medicamentos, que pontualmente pode apresentar manifestações cutâneas, no LECS induzido por fármacos, o envolvimento sistémico é raro.⁹

Alguns autores afirmam que uma parte dos doentes diagnosticados com LECS idiopático, apresentam, afinal, um LECS induzido por medicamentos. Grönhagen avaliou que 71% dos doentes diagnosticados como LECS considerado idiopático, tinham, na realidade, iniciado terapêutica com um determinado fármaco nos 6 meses prévios ao aparecimento dos sintomas, podendo eventualmente ser incluído no grupo dos LE cutâneos induzidos por fármacos, se adequadamente analisados.²

O LECC induzido por medicamentos é um subtipo raro de LE induzido por medicamentos, caracterizado por lesões cutâneas discóides clássicas em zonas cutâneas expostas à luz

solar. Os sintomas surgem aproximadamente após 8 meses de terapêutica contínua, e tendem a resolver 5 semanas após a interrupção da exposição ao fármaco causador de doença.⁶ O lúpus eritematoso túmido é uma forma rara de LECC, que se apresenta com uma única ou múltiplas placas urticariformes endurecidas, eritematovioláceas, numa superfície cutânea lisa não cicatricial.³

O LE induzido por medicamentos também pode ter uma apresentação sistémica, o LES induzido por fármacos, que, habitualmente, se caracteriza por uma apresentação menos severa do que a forma idiopática de LES, com menor afeção orgânica.¹⁰ Afeta os dois sexos igualmente e apresenta-se por sinais e sintomas comuns de LES, tais como artralgia, mialgia, febre, pleurite e pericardite. Nesta forma de lúpus, o envolvimento cutâneo é menos frequente do que no LES idiopático.⁴

O LE induzido pela terapêutica anti-TNF α tem aspetos distintos. Afeta 4 vezes mais o sexo feminino, com uma média de idade de apresentação entre os 46,2 e os 50,9 anos. Habitualmente, surge após terapêutica prolongada com a um fármaco deste grupo após 40,6 semanas de tratamento, em média.³ A incidência de alterações cutâneas nesta forma de lúpus é mais elevada do que no LE induzido por medicamentos clássico. Podem estar presentes o *rash* malar, fotossensibilidade, mas também outras manifestações subagudas ou crónicas de LE. Os sintomas generalizados também são muito comuns, bem como as manifestações musculo-esqueléticas.³ O envolvimento dos órgãos viscerais é mais frequente do que no LE clássico induzido por fármacos, particularmente a afeção renal.⁴

PATOGÉNESE

O LE induzido por fármacos é uma forma de LE relacionado com a exposição a certos medicamentos, cuja fisiopatologia ainda não está totalmente esclarecida. Acredita-se que tenha uma patogenia multifatorial, com contributo de fatores genéticos, imunológicos e ambientais (radiação ultravioleta), à semelhança com o LE idiopático.³

O LE induzido por fármacos não apresenta as características típicas de uma reação de hipersensibilidade a fármacos. O fato de não haver evidência de linfócitos T ou anticorpos específicos para o fármaco,³ nem autoantígenos alvo diretamente afetados pelo medicamento envolvido,⁶ leva-nos a afirmar que tem outro mecanismo patogénico. Outro fato constatado é que o aparecimento dos sintomas ocorre frequentemente meses ou anos após a exposição, evidenciando que é dependente de uma dose cumulativa, ou que o processo imunológico necessita de cofatores para a sua ocorrência ou propensão. No entanto, a recorrência dos sintomas após uma nova exposição ao fármaco demora alguns dias,⁶ o que indica que existe alguma memória imunológica que é despertada pelo fármaco e rapidamente reativada num contacto ulterior.

A predisposição genética desempenha um papel importante,¹¹ tendo em conta que doentes com história familiar de LES têm maior probabilidade de desenvolver a forma induzida por medicamentos.⁶ Fenótipos de enzimas metabolizadoras de fármacos e o haplótipo HLA, além de outros fatores do sistema imunitário, parecem ser importantes.

A enzima hepática N-acetiltransferase é determinante no metabolismo de alguns fármacos envolvidos no LE induzido por fármacos. Quando a enzima apresenta taxas de atividade mais lenta, os doentes são expostos a níveis circulantes mais elevados de fármaco, levando ao desenvolvimento de ANA e maior risco de desenvolvimento de LE induzido por medicamentos, mesmo com doses menores de fármaco administrado.^{7,11} Esta atividade é variável de pessoa para pessoa, sendo determinada geneticamente.^{6,7}

Está demonstrada a importância do antígeno leucocitário humano (HLA), que é conhecido pela sua presença em várias patologias autoimunes. Pensa-se que 73% dos doentes com LE induzido por hidralazina, apresentam o marcador HLA-DR4 significativamente mais elevado do que em doentes com LES idiopático.⁷ Para o desenvolvimento de LECS, foi demonstrada a presença de HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DRw52 e HLA-DQ1.¹² O HLA-DR3 e HLA-DR2 foram encontrados tanto na forma idiopática como na induzida por fármacos.¹³

Na fisiopatologia de LECS induzido por medicamentos, tal como na forma idiopática, pensa-se que a radiação ultravioleta estimule queratinócitos e fibroblastos dérmicos a liberar citocinas, como o TNF α e interleucinas envolvidas na imunomodulação e vias apoptóticas do LECS. Além disso, os antígenos nucleares encaminhados para a superfície do queratinócito após exposição ultravioleta, podem ser alvo de anticorpos anti-Ro/SSA circulantes e linfócitos T citotóxicos.^{12,14} Esses mecanismos são de maiores dimensões caso haja uma expressão reduzida da proteína antiapoptótica Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*), onde vai haver uma estimulação da apoptose celular.¹⁴ Este fenómeno foi observado também após doença viral, utilização de estrogénios e alterações do cálcio citosólico.¹³

Relativamente aos mecanismos de ação do fármaco, são várias as hipóteses propostas para explicar a forma de induzirem LE, embora se pense que esta doença autoimune é causada por um conjunto de mecanismos utilizados pelo mesmo fármaco.⁷

Uma das explicações de LECS induzido por medicamentos é a indução de um estado de fotossensibilidade por vários fármacos, a que se segue o aparecimento de lesões cutâneas, segundo uma resposta isomórfica num indivíduo com predisposição genética ao desenvolvimento de LECS, a que se dá o nome de fenómeno de Köebner.^{12,15,16} A adicionar aos fármacos, outros fatores desencadeantes podem provocar o mesmo fenómeno, tal como a radiação ultravioleta, químicos fotossensibilizantes, tabaco e infeções, juntamente com uma resposta autoimune com níveis elevados de autoanticorpos anti-Ro/SSA.⁵

Outro dos mecanismos propostos é a haptização dos fármacos, ou seja, o próprio fármaco ou os seus metabolitos ligam-se a macromoléculas, formando os haptenos, que induzem uma resposta imune, ou que podem mesmo ativar linfócitos T e linfócitos B. A produção de metabolitos reativos com características semelhantes podem esclarecer o motivo pelo qual diferentes fármacos de diferentes classes são capazes de induzir autoimunidade com manifestações clínicas semelhantes.⁷

Outra teoria apresentada é a metilação do DNA. Esta metilação é um processo fundamental de supressão da expressão genética seletiva,⁷ em que alguns genes não são utilizados, por poderem causar danos. Quando ocorre hipometilação, alguns desses genes passam a ser transcritos. A hipometilação do DNA pode alterar os perfis de expressão dos genes dos linfócitos T e respetiva função, promovendo a sua ativação e agressão celular no caso de LE.³

A citotoxicidade direta é outra hipótese proposta, caracterizada pela apoptose das células após a toxicidade criada pelos metabolitos de alguns fármacos. Quando a taxa de apoptose é superior à capacidade de remoção dos mesmos, pode haver formação de ANA e anticorpos anti-dsDNA, visto que existe uma grande concentração de autoantígenos resultantes da apoptose das células. Tem sido demonstrado que fármacos como quinidina e a procainamida podem inibir a remoção de células apoptóticas e, assim, permanecerem no tecido por um maior período de tempo. Esse mecanismo pode, assim, induzir perda de tolerância a autoantígenos.⁷

Por último, a interrupção da tolerância imunológica central, em que os metabolitos reativos de certos fármacos podem induzir lúpus por interferência na maturação de linfócitos T no timo e, deste modo, romper a tolerância central destas células, levando à formação de anticorpos IgG para a subunidade de DNA (H2A-H2B) da cromatina. Em resumo, certos medicamentos causam uma perda de tolerância imunológica no indivíduo, seja central, durante a diferenciação de linfócitos, ou periférica, podendo desencadear a produção de anticorpos de reação cruzada, após a exposição a um antígeno externo com epítomos comuns aos antígenos do doente.⁷

A terapêutica anti-TNF α parece apresentar mecanismos diferentes na causa de doença autoimune. Considera-se que interfira na apoptose, pela diminuição da expressão de CD44.¹⁷ Outra teoria afirma que os agentes anti-TNF α podem causar uma mudança no perfil dos linfócitos *T-helper*, inibindo a resposta por linfócitos *T-helper* 1, estimulando uma resposta imune por linfócitos *T-helper* 2, que levaria a uma ativação dos linfócitos B e à consecutiva produção de anticorpos. A última hipótese afirma que as infeções bacterianas resultante de uma administração deste grupo de fármacos, estimulariam a libertação de anticorpos por ativação policlonal dos linfócitos B.⁶ Também foi sugerido que os anti-TNF α aumentariam a autoimunidade pela inibição de linfócitos T citotóxicos,¹⁸ levando a uma redução da eliminação de células B produtoras de autoanticorpos.¹⁷

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de LECS induzido por medicamentos pode ser suspeitado, caso um doente apresente características clínicas, histopatológicas e serológicas compatíveis com LECS, com história de exposição prévia a um determinado fármaco, principalmente se este for conhecido por ter causado esta patologia em outros doentes.⁵ Deste modo, se o doente apresentar pelo menos uma característica clínica de LE e estiver sob a terapêutica de um ou mais fármacos, conhecidos por causarem LE, durante pelo menos 1 mês, apresentar positividade para ANA e manifestar resolução espontânea dos sintomas após a descontinuação da terapêutica, o diagnóstico de LE induzido por fármacos é altamente provável.⁴

Segundo o algoritmo de Naranjo, é acrescentado, aos aspetos descritos, que as manifestações clínicas reaparecem com a reintrodução do fármaco.² Apesar de não se praticar propositadamente na clínica, há casos descritos na literatura que afirmam que alguns doentes, voluntária ou involuntariamente, foram novamente expostos ao mesmo fármaco, ao qual desenvolveram novamente sintomas de LE. Caso haja reaparecimento dos sintomas, a etiologia é confirmada.⁷ Porém, a recidiva pode não ter o mesmo padrão clínico na indução inicial e após reexposição, como no caso da reação a donepezil, para tratamento do Alzheimer, em que houve reintrodução do fármaco após desaparecimento da primeira manifestação de doença. No primeiro episódio, a doente apresentou-se com *rash* malar, artralgias e mialgias generalizados, com maior predominância nos membros inferiores, dispneia e ANA positivos. No segundo episódio, os sintomas principais eram as poliartralgias, acompanhadas de limitação funcional, mialgias generalizadas e petéquias nos membros inferiores. Apesar das lesões do primeiro episódio serem parcialmente diferentes das da reintrodução, o diagnóstico de LE induzido por fármacos não deve ser excluído, visto que, inclusivamente no mesmo doente, o mesmo fármaco pode induzir diferentes formas de manifestação de doença.¹⁹

Assim, a relação entre a exposição ao fármaco e o aparecimento dos sintomas característicos são a chave para a suspeita de LE induzido por medicamentos.⁵ Apesar dos exames complementares de diagnóstico utilizados atualmente não serem determinantes para a diferenciação entre os subtipos, eles podem ter uma função auxiliadora na confirmação da patologia.⁷ Seguem-se as alterações serológicas, histopatológicas, laboratoriais e da imunofluorescência que podem ser observadas nestes doentes.

Aspetos serológicos

Embora a serologia não nos permita fazer o diagnóstico com clareza, pode-nos ajudar a orientar a nossa suspeita, tendo em conta que alguns anticorpos estão mais associados a certas formas de LE.⁸ Estas características podem ser mais relevantes em doentes polimedicados, cujo fármaco causador de autoimunidade é ainda uma incógnita.

O LECS apresenta, habitualmente, altos níveis séricos de anticorpos anti-Ro/SSA,²⁰ sendo, assim, considerados os marcadores serológicos deste subtipo.¹⁴ Estes anticorpos são tão prevalentes na forma induzida, como na forma idiopática de LECS.³ Enquanto os ANA e anticorpos anti-Ro/SSA estão habitualmente presentes, os anticorpos anti-histona são raramente encontrados.^{2,6} Deste modo, geralmente, mais de 80% dos doentes com LECS induzido por medicamentos apresentam positividade para ANA, sendo também aproximadamente 80% a percentagem dos doentes que apresentam anticorpos anti-Ro/SSA positivos.² Já os anticorpos anti-La/SSB, encontram-se em menos de 50% dos doentes, e os anticorpos anti-histona aproximadamente em 33%² (Quadro I).

Quadro I - Probabilidade de ter positividade aos anticorpos em diferentes formas de lúpus eritematoso.

Anticorpos	LES idiopático	LES induzido por fármacos	LECS induzido por fármacos	LE induzido por anti-TNF α
ANA	>99%	>99%	>80%	>99%
Anti-Ro/SSA	\leq 30%	<5%	>80%	\leq 10%
Anti-histona	\leq 50%	\leq 95%	\leq 33%	\leq 57%
Anti-dsDNA	50-70%	<5%	<1%	70-90%

ANA - Autoanticorpos Antinucleares; SSA - Antígeno A relacionado com Síndrome de Sjögren; Anti-dsDNA - anticorpo Anti-ácido desoxirribonucleico de dupla cadeia; LE - Lúpus Eritematoso; LECS - Lúpus Eritematoso Cutâneo Subagudo; LES - Lúpus Eritematoso Sistémico; TNF - Fator de Necrose Tumoral. Adaptado de Dalle Vedove C et al.³

Os anticorpos anti-Ro/SSA durante a manifestação de LECS induzido por medicamentos, na maioria dos doentes, não se tornam negativos logo após a resolução dos sintomas,¹⁴ sendo que, em 40% dos doentes com anticorpo anti-Ro/SS-A positivo, os seus níveis descem, aproximadamente, após 8 meses de terapêutica adjuvante,⁹ embora haja relatos de

persistência até 6 anos após resolução das lesões.⁶ Assim, estes anticorpos tornam-se negativos mais tardiamente do que a resolução dos sintomas.²

Os anticorpos anti-histona em altos títulos encontram-se sobretudo nas formas de LES.⁶ Porém, apenas em 32% dos doentes com LE induzido por minociclina foram detetados anticorpos anti-histona positivos. Menos de 50% dos doentes com LE induzido por estatinas apresentaram positividade para anticorpos anti-histona, e apenas 42% dos doentes com LE induzido por propiltiouracilo. Mesmo considerando que a presença de anticorpos anti-dsDNA seja difícil de encontrar no LES induzido por fármacos, entre 32-44% dos doentes expostos a minociclina e 25% dos doentes expostos ao propiltiouracilo apresentaram positividade para estes anticorpos. Dos doentes expostos à quinidina, apenas 19% apresentaram anticorpos anti-dsDNA positivos.⁷

Na forma cutânea crônica de LE induzido por fármacos, é frequente encontrar ANA positivos, que se tornam negativos até às dez semanas após interrupção da exposição ao fármaco.⁶ No entanto, os anticorpos anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anti-histona e anti-dsDNA estão habitualmente ausentes.^{6,7}

No LE induzido por agentes anti-TNF α , é frequente encontrar positividade para anticorpos anti-dsDNA, sendo estes os anticorpos que mais orientam o diagnóstico para esta forma de lúpus.²¹ Este grupo de doentes apresenta, assim, percentagens superiores de anticorpos anti-dsDNA do que os doentes com outras formas de LE induzido por fármacos,^{11,21} ao contrário dos anticorpos anti-histona, que são mais frequentemente encontrados na forma induzida clássica de LE.^{3,21} No entanto, os ANA e os anticorpos anti-histona também podem ser positivos.²¹ Os ANA são mais frequentemente encontrados em doentes submetidos a terapêutica com infliximab do que com etanercept.³ Nos doentes sujeitos a terapêutica com infliximab, a possibilidade de vir a apresentar anticorpos anti-dsDNA positivos foi avaliada em 14%-85%, enquanto que para os ANA a percentagem é de 41%-62%,²² mas é de assinalar que nem todos estes doentes desenvolvem doença.

Num doente submetido a terapêutica com um agente anti-TNF α , e que seja novamente exposto a outro agente da mesma classe, os níveis de ANA não podem prever a recorrência de LE.³ Na suspeita de um destes agentes estar a induzir LE, a primeira atitude terapêutica é a interrupção da exposição a esse mesmo fármaco.²¹ No entanto, um doente sujeito a terapêutica anti-TNF α , sem sintomas característicos de LE induzido por medicamentos, mas que apresente ANA positivos, a suspensão terapêutica ainda não é totalmente aceite.¹¹

Muitos doentes com antecedentes de artrite reumatóide têm positividade para ANA, mesmo antes do início do tratamento com anti-TNF α e outros agentes biológicos com efeito imunossupressor, como o caso da doente com artrite reumatóide que desenvolve sintomas de LE após terapêutica com abatacept (proteína de fusão anti-CTLA-4).²³ No entanto, entre 15 e 80% dos doentes, há desenvolvimento de ANA durante a exposição ao fármaco. Embora uma parte dos doentes desenvolva manifestações clínicas de LE induzido por medicamentos, apenas 1% dos doentes apresenta os critérios de classificação do lúpus.²¹

Aspetos histopatológicos

A histologia poderá ser observada nos doentes com suspeita de LE induzido por fármacos, embora não pertençam aos critérios de definição de LE induzido por anti-TNF α ou da forma clássica de LE induzido por medicamentos.¹¹

Tanto o LECS, como LECC, podem ter apresentação clínica e histológica semelhante,⁸ na forma idiopática e na forma induzida por fármacos,¹³ tornando mais difícil a sua diferenciação. No entanto, é frequente observar eosinófilos nas biópsias de LECS induzido por medicamentos relativamente aos doentes com LECS idiopático,¹³ mesmo não sendo considerado um indicador definitivo da forma induzida por fármacos.³

Foram observados achados histopatológicos semelhantes em vários doentes com LECS induzido por medicamentos, mais especificamente a atrofia da epiderme^{13,14,24,25} com numerosos queratinócitos apoptóticos,^{8,11,25} também designados por corpos citoides,^{9,26} hiperqueratose da epiderme,^{8,11,12,16} com ortoqueratose,^{14,9} alterações degenerativas hidrópicas da camada basal da epiderme^{11,14,16,27} e formação de fendas focais e vesículas subepidérmicas¹⁶. Estas podem conduzir a descolamento dermoepidérmico que pode ser encontrado em alguns casos de lesões policíclicas anulares associados a lesões bolhosas.¹⁴

Nas formas de LECC induzido por fármacos também podem ser notáveis focos de paraqueratose¹² e tamponamento folicular, acompanhado por espessamento⁸ e hialinização da membrana basal.¹¹ Nas lesões papulosas e descamativas, também se pode encontrar hiperplasia psoriasiforme da epiderme.¹⁴ Na derme, observa-se edema^{16,27} e um infiltrado inflamatório mononuclear perivascular e perianexial,¹⁴ composto por linfócitos, histiócitos e plasmócitos,¹² ocasionando uma dermite de interface.^{8,12,14,16,27} Como referido, a presença

de eosinófilos pode ser notável.¹³ A deposição de mucina é frequente ao longo da derme, mais proeminente na derme reticular.^{12,20,25,26,28,29} Ainda podem ser encontrados melanófagos na derme papilar.¹¹

Na fase mais tardia das manifestações de LECS induzido por medicamentos, podem ser observadas lesões sem alterações específicas, nomeadamente infiltrados de células inflamatórias mononucleares na derme superior, sem alterações visíveis na epiderme.¹⁴

Nas biópsias de lesões tipo eritema multiforme, encontrou-se um padrão semelhante ao encontrado nas lesões clássicas de LECS induzido por medicamentos, mas com degeneração hidrópica mais intensa na camada basal. Em algumas biópsias de lesões pruríticas, foram evidentes aspetos de vasculite leucocitoclástica.¹⁴ Num doente com esta manifestação, encontrou-se um infiltrado predominantemente neutrofílico no interstício e na parede dos capilares superficiais e profundos, com alterações fibrinóides da parede destes capilares.¹⁸ Ainda, numa doente com LECS induzido por terbinafina tópica, observou-se numa coloração com PAS-D, um leve espessamento da membrana basal e sem evidência de hifas fúngicas.¹²

Exames laboratoriais

Em doentes com LE relacionados com anti-TNF α , as citopenias são a alteração hematológica mais frequente, ocorrendo em 2-61% dos doentes. A trombocitopenia, geralmente rara em LE induzido por fármacos, tem sido relatada em 47% dos doentes com lúpus induzido por quinidina e por terapêutica anti-TNF α .⁷

Apesar da hipocomplementémia ser mais frequentemente encontrada em doentes com LE induzido por agentes anti-TNF α do que em doentes com a forma clássica induzida de LE,^{3,21} alguns casos de doentes com esta alteração também foram descritos, nomeadamente em doentes expostos a D-penicilamina e quinidina.⁷

No LE induzido por minociclina, encontrou-se uma elevação da PCR em cerca de 89% dos pacientes, que é raramente encontrado em outros casos de LE induzido por fármacos.⁷

A velocidade de sedimentação também pode estar elevada em alguns doentes com LECS induzido por medicamentos, que regressou aos valores normais após resolução da doença.⁹

Imunofluorescência

Num estudo de Marzano et al., a imunofluorescência direta evidenciou, em oito doentes com LECS induzido por medicamentos, depósitos granulares de imunoglobulinas IgG e/ou IgM na junção dermoepidérmica em associação com deposição granular dermoepidérmica da fracção C3 do complemento em quatro doentes. Nos três casos restantes, a imunofluorescência direta foi negativa.¹⁴

Num estudo de Bracke et al., a imunofluorescência foi fracamente positiva para C3 e C1q e negativa para IgA, IgG, IgM e fibrinogénio.¹³

Num doente com LES induzido por carbamazepina, a imunofluorescência direta mostrou deposição granular uniforme de IgG, IgM e C3 ao longo da junção dermoepidérmica.²⁵

Exames imagiológicos

Os exames imagiológicos não são geralmente utilizados como método complementar de diagnóstico nesta patologia, tendo em conta que não apresentam características específicas de doença. Habitualmente podem ser efetuados porque a suspeita diagnóstica inicial não era a de LE. Um caso exemplificativo é o de um doente com sintomas de dispneia, dor torácica pleurítica, febre e tosse seca, onde se confirmou a presença de uma pleuropericardite com pancitopenia. Após ser submetido a uma Tomografia por Emissão de Positrões, observaram vários nódulos linfáticos supra e infradiafragmáticos hipermetabólicos, onde a maior captação foi encontrada no mediastino, associado a um aumento do metabolismo esplénico e da medula óssea, compatível com um linfoma. Pelo contrário, os achados obtidos na avaliação histológica de um gânglio linfático axilar direito e com uma aspiração de medula óssea, não confirmavam esse diagnóstico. Encontraram altos títulos de ANA, que eram negativos numa avaliação realizada nos 2 anos anteriores à atual, associados a anticorpos anti-dsDNA. Embora seja possível encontrar adenopatias nas

regiões axilares, cervicais e inguinais nos doentes com LE, é raro encontrar adenomegalias no mediastino.³⁰

MEDICAMENTOS IMPLICADOS

Muitos são os fármacos já conhecidos e documentados por causar LE. Tendo em conta a sua probabilidade de causar doença, podemos dividi-los em 3 categorias: risco alto e moderado, baixo risco e muito baixo risco^{6,7} (Quadro II).

Quadro II - Diferentes fármacos indutores de lúpus eritematoso sistémico relacionados com respetivos riscos de induzir doença.

Grupo	Risco alto e moderado	Baixo risco	Muito baixo risco
Antiarrítmico	Procainamida Quinidina		Disopiramida Propafenona
Antihipertensores	Hidralazina	Metildopa Captopril Acebutolol	Clonidina Enalapril Labetalol Minoxidil Pindolol Prazosina
Antipsicóticos		Clorpromazina	Clorprotixeno Carbonato de lítio Fenelzina
Antibióticos		Isoniazida Minociclina	Nitrofurantoína Cefepima
Anticonvulsionantes		Carbamazepina	Etossuximida Fenitoína Primidona Trimetadiona
Antitiroideos		Propiltiouracilo	
Anti-inflamatório		D-penicilamina Sulfassalazina	Fenilbutazona AINES
Diuréticos			Clortalidona Hidroclorotiazida
Estatinas			Atorvastatina Fluvastatina Lovastatina Pravastatina Sinvastatina
IBPs			Lansoprazol Omeprazol Pantoprazol

* Estes fármacos podem induzir doença com características particulares, que se aproximam mais do lúpus eritematoso sistémico. AINES - Anti-inflamatórios Não Esteróides; IBPs - Inibidores das Bombas de Protões; IFN - Interferão; IL-2 - Interleucina 2. Adaptado de Dalle Vedove C. et al.³

Quadro II (continuação) - Diferentes fármacos indutores de lúpus eritematoso sistêmico relacionados com respectivos riscos de induzir doença.

Grupo	Risco alto e moderado	Baixo risco	Muito baixo risco
Agentes quimioterápicos			Taxanos Ciclofosfamida Doxorrubicina Fluorouracil Anastrozol Bortezomib
Antiagregantes			Ticlopidina
Agentes biológicos			Etanercept* Infliximab* Adalimumab* IL-2 IFN- α IFN-1b

* Estes fármacos podem induzir doença com características particulares, que se aproximam mais do lúpus eritematoso sistêmico. AINES - Anti-inflamatórios Não-Esteróides; IBPs - Inibidores das Bombas de Prótons; IFN - Interferão; IL-2 - Interleucina 2. Adaptado de Dalle Vedove C. et al.³

Segundo S. Araújo-Fernández et al. e C. Dalle Vedove et al., os únicos medicamentos de alto risco implicados no LE induzido por fármacos são a procainamida e a hidralazina, com probabilidade de desenvolver doença em 15-20% e 7-13% dos casos, respetivamente.⁷ Todavia, M. Pretel et al. consideram que a isoniazida, metildopa, quinidina e clorpromazina também apresentam alto risco para o desenvolvimento de LES.⁶

A procainamida foi associada a indução de LE em 1962, e é um fármaco utilizado para o tratamento de arritmias cardíacas, surgindo maioritariamente em doentes do sexo masculino de meia idade, faixa etária em que habitualmente se inicia a toma deste fármaco.⁷ Os ANA são positivos em 80 a 90% dos doentes que são submetidos a esta terapêutica, mas os sintomas apenas surgem em 20-30% destes casos, num espaço temporal que varia entre 3 meses e 2 anos após início do tratamento.⁶ Os sintomas são geralmente menos severos dos que os encontrados na forma idiopática.⁷ Embora o envolvimento renal e cutâneo não seja muito frequente, este fármaco está mais associado a patologia pulmonar e pericárdica.^{6,7}

A hidralazina foi introduzida, em 1951, para o tratamento da hipertensão. Em 50% dos doentes que iniciam o tratamento, há formação de ANA. No entanto, destes doentes que estão sob esta terapêutica há mais de um ano, com doses *standard*, e desenvolveram

positividade para ANA, apenas 5-8% dos doentes desenvolve manifestações clínicas.⁷ Este fármaco está correlacionado com indução de sintomas sistêmicos, entre os quais, artralgia, mialgia, febre, pleurite e leucopenia.⁷ Tem maiores probabilidades de desenvolver lesões cutâneas do que a procainamida, embora não seja caracterizado pelo *rash* malar.⁶ Apesar da afeção renal não ser frequente, os doentes sob hidralazina são os que apresentam maiores taxas de envolvimento do rim,⁶ com raros casos de glomerulonefrite, mas também de vasculite.⁷ Podemos encontrar positividade para ANA e anticorpos anti-histona, que estão presentes em 95% dos doentes sob terapêutica com este fármaco, e negatividade para anticorpos anti-dsDNA, com um perfil de complemento normal.^{6,7} Este fármaco é metabolizado no fígado pela N-acetiltransferase, podendo a causa genética ser determinante na indução de lúpus eritematoso por este fármaco, bem como a presença de HLA-DR4.⁶ Outros fatores de risco associados à hidralazina são o sexo feminino e administração de hidralazina superior a 200mg/dia ou dose cumulativa superior a 100g.⁷

A isoniazida é usada no tratamento da tuberculose. Apesar de 25% dos doentes desenvolverem positividade para ANA, apenas 1% manifesta sintomas de LE, pois são necessárias altas doses deste fármaco. Estima-se que sejam necessários 300 a 900 mg/dia pelo menos durante 4 semanas. Os sintomas mais comuns são artralgia ou artrite e anemia, mas também pode surgir febre e pericardite, em 50 % dos casos.^{6,7} Apesar de ser raro, também se pode manifestar por úlceras orais.³¹

A metildopa é um fármaco usado na hipertensão arterial, mesmo apresentando diversos efeitos adversos. Foi também causa de sintomas cutâneos de LE numa grávida recém medicada para metildopa, que não apresentou sequelas na recuperação, nem no momento do parto.³² Dos 15% dos doentes que desenvolve positividade para ANA, apenas 1% destes desenvolve LES induzido por medicamentos.⁶

A quinidina é anti-arrítmico do tipo Ia, usado no tratamento de arritmias auriculares ou ventriculares. Está associada a ANA negativos e a baixos níveis do complemento, o que não é muito comum na forma clássica de LE induzido por medicamentos.⁶

A clorpromazina é um anti-psicótico. Dos doentes submetidos a esta terapêutica, 50% apresentam positividade para ANA, mas em apenas 5% dos casos foram observados sintomas compatíveis com LES induzido por medicamentos.⁶

Os fármacos mais conhecidos por causar LECS são fármacos anti-hipertensores, como diuréticos tiazídicos e bloqueadores dos canais de cálcio e a terbinafina.³ No entanto, as classes de fármacos mais reportados para a *Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database* entre 1 de julho de 2013 e 30 de junho de 2015 são os inibidores das bombas de prótons (IBPs), com mais de metade dos casos, seguidos pelas estatinas, pelos corticoesteróides, e pelos diuréticos tiazídicos, entre outros.¹⁵ Também são conhecidos por induzirem esta forma de doença, os beta-bloqueantes, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), alguns anti-histamínicos, como a ranitidina, imunomoduladores, como leflunomida e interferões, anti-epiléticos, bem como fármacos quimioterápicos.³ Estes fármacos podem ser divididos em dois grupos: alto risco, cuja probabilidade de causar doença é superior a 5%, e o de baixo risco, com uma probabilidade inferior a 5% (Quadro III).

Quadro III - Fármacos conhecidos por induzir lúpus eritematoso cutâneo subagudo.

Grupo	Alto risco	Baixo risco
Antifúngicos	Griseofulvina Terbinafina	
Antihipertensores	Diltiazem Verapamilo Nifedipina Nitrendipina Oxprenolol Acebutolol Hidroclorotiazida Espironolactona	Cilazapril Captopril
Agentes quimioterápicos	Docetaxel	5-Fluorouracil Capecitabina
Antiácidos		Omeprazol Lansoprazol Ranitidina
Antiepiléticos		Fenitoína Oxcarbazepenia
Anti-maláricos		Hidroxicroquina
Estatinas		Pravastatina Sinvastatina

Adaptado de Pretel M. et al.⁶

Quadro III (continuação) - Fármacos conhecidos por induzir lúpus eritematoso cutâneo subagudo.

Grupo	Alto risco	Baixo risco
Anti-inflamatórios		Naproxeno Piroxicam
Antidepressivos		Bupropiona
Antidiabéticos		Sulfonilureia (gliburida)
Antiarrítmicos		Procainamida
Benzodiazepinas		Tetrazepam Lormetazepam
Antiagregantes		Ticlopidina
Antagonistas dos recetores de estrogénios		Tamoxifeno
Outros		D-penicilamina Inseticidas

Adaptado de Pretel M. et al.⁶

Os sintomas de LECS induzido por IBPs surgem entre os 3 dias e os 5 meses após o início da toma de um fármaco deste grupo, e tendem a resolver entre alguns dias e 4 meses depois, após interrupção da toma. No entanto, num estudo de Aggarwal, o período de incubação variou entre 1 semana e 3,5 anos e o período de resolução dos sintomas diferiu entre 4 semanas e 8 meses, o que mostra que estes tempos podem ser muito variáveis entre doentes e segundo diferentes fármacos.³³ Em doentes polimedicados, que apresentam sintomas de LE, e se encontram sob terapêutica com um IBP, este pode ser o fármaco causador de doença, devendo ser suspenso de modo a conseguir observar regressão de sintomas. No caso descrito de uma doente sob terapêutica múltipla, após duas semanas de descontinuação do lansoprazol, obteve resolução das lesões.³⁴

As estatinas, conhecidas por diminuir o colesterol e estabilizar a placa aterosclerótica, são usadas em doentes com fatores de risco cardiovascular. As suas ações anti-inflamatórias e imunomoduladoras podem conduzir a uma diminuição da resposta autoimune, o que pode explicar a indução de LE. O tempo médio entre o aparecimento das lesões pode ser muito variável, entre 1 mês e 6 anos.³³ As estatinas também podem causar LES, mas pensa-se que, em doentes com idade igual ou superior a 40 anos, a terapêutica com este grupo de fármacos não aumenta o risco. Nos doentes que fazem terapêutica por mais de um ano, mostrou-se que apresentam menos risco de desenvolver LES. No entanto, ainda é

necessário um estudo mais prolongado nestes doentes, de modo a poder observar os casos em que o aparecimento de lesões se torna evidente.³³

Os diuréticos tiazídicos apresentam um tempo de incubação que pode oscilar entre os 6 meses a 5 anos, enquanto que os bloqueadores dos canais de cálcio apresentam um período de incubação médio de 3,2 anos.³

A terbinafina é uma alilamina com efeito antimicótico, utilizada em períodos relativamente longos no tratamento de infeção fúngicas nos pés e nas unhas. O tempo de incubação parece ser mais curto (aproximadamente 5 semanas).³ Apesar dos casos documentados de terbinafina sejam após exposição ao fármaco pela forma de administração oral, também já há um caso documentado com administração tópica. Nesse caso, a doente foi exposta a terbinafina tópica por exposição ocupacional, onde se encontrou uma apresentação clínica pouco comum, por haver lesões isoladas ao dorso das mãos e espaços interdigitais. A doente relata a aplicação desse agente quase diariamente nos pés de alguns clientes e confessa a não utilização de luvas. No entanto, o fato de não ter atingido a palma das mãos suscitou dúvida. Uma explicação provável é que a palma das mãos apresenta uma camada córnea mais espessa e menos permeável, associada à maior exposição à radiação ultravioleta do dorso das mãos, que originou esta apresentação incomum.¹² Numa outra doente, a terbinafina foi causa da recidiva de lúpus eritematoso bolhoso, uma rara apresentação de lúpus eritematoso cutâneo, que ocorre em 1-5% dos doentes com LES.³⁵

Embora a manifestação de LECS induzida por fármacos de administração tópica seja muito rara, também Bilewicz-Stebel et al. descreveram uma reação a timolol na forma tópica, para o tratamento de glaucoma, após aparecimento de lesões anulares policíclicas, em zonas expostas à radiação ultravioleta (pescoço, ombros e membros superiores), 4 semanas após início da terapêutica. Este caso não foi logo associado à forma induzida de LE, pela ausência de lesões periorbitárias. Embora a doente estivesse sob terapêutica médica com losartan, nebivolol, ácido acetilsalicílico, metformina e uma estatina, confirmou-se o diagnóstico LE induzido por timolol, pois houve regressão das manifestações quase na sua totalidade 4 semanas após suspensão.²⁷

Os taxanos são agentes quimioterápicos da classe anti-microtúbulos, utilizados no tratamento de várias neoplasias sólidas, incluindo o cancro de não pequenas células do pulmão, cancro da mama e cancro do ovário. Há relatos de LE induzido por docetaxel,²⁰ mas também por paclitaxel.²⁸ Pensa-se que a indução de lúpus em indivíduos expostos a estes fármacos seja facilitada se tiverem aumento dos níveis de anticorpos anti-Ro/SSA,

com doença autoimune subjacente, como num caso presente na literatura com antecedentes pessoais de síndrome de Sjögren, associado ao aumento dos níveis séricos desses anticorpos.²⁰ No entanto, nestes casos de neoplasia associada, torna-se difícil diferenciar os sinais e sintomas de LECS induzido por medicamentos e das lesões de etiologia paraneoplásica. Atendendo a que as alterações cutâneas nas dermatoses paraneoplásicas surgem, habitualmente, pouco tempo depois do desenvolvimento da neoplasia, muitas vezes podem coincidir com o início da terapêutica com taxanos e, deste modo, ser difícil atribuir uma causa com certeza. Os sintomas de LECS paraneoplásico resolvem após uma terapêutica com sucesso para a doença tumoral. Este fato pode ajudar no esclarecimento da etiologia, visto que os sintomas de LECS induzido por medicamentos tendem a regredir apenas após o abandono da medicação.²⁰

Os agentes anti-TNF α só mais recentemente foram incluídos no tratamento de várias patologias autoimunes, como é o caso de artrite reumatóide,²¹ psoríase, espondilite anquilosante e doenças inflamatórias intestinais,⁶ e, por esse motivo, só mais tardiamente foram associadas a LE induzido por medicamentos.³ Após o início da sua prescrição, o LE induzido por este grupo de fármacos é considerado um dos efeitos adversos mais frequentes desta terapêutica, com um risco relatado entre 0,2% e 0,8%.²² A maioria dos fármacos incluídos são o etanercept, infliximab e poucos casos de adalimumab, que podem ser explicados pela sua mais recente introdução. No entanto, sendo o adalimumab um anticorpo monoclonal humano recombinante é considerado o menos imunogénico, tendo em conta a sua estrutura, o que também pode explicar a menor taxa de casos de LE em doentes expostos a esta medicação.⁴ O infliximab mostrou grande eficácia na maioria dos sintomas cutâneos e articulares em terapia contínua, administrado cada 8 semanas, do que em terapia intermitente ³⁶ contudo, também é o fármaco anti-TNF α mais imunogénico, tendo em conta a sua estrutura quimérica.⁴ Devido a estes seus efeitos adversos e outros significativos, como cefaleias, náuseas, infeção do trato respiratório superior e reações relacionadas com administração do fármaco via endovenosa, a taxa de adesão terapêutica é menor.³⁶ Ainda, muito mais raramente, o infliximab pode causar doença ameaçadora de vida, como o tamponamento cardíaco descrito numa doente colite ulcerosa após iniciar terapêutica,²² ainda que o tamponamento cardíaco possa ser causado por outros fármacos na colite ulcerosa, como o caso relatado com trimetoprim/sulfametoxazol.³⁷ O infliximab foi também causa de hepatite autoimune num doente com psoríase,³⁶ e é o fármaco que apresenta mais casos descritos por causar serosite.³ O vedolizumab, poderá ter de ser alvo de uma contínua investigação, porque, ao contrário do que se pensava, pode ter mais efeitos sistémicos, bem como imunogenicidade, baseando num caso descrito.³⁸ O etanercept apresenta mais casos descritos por causar lesões cutâneas.³

Como os agentes anti-TNF α podem ser utilizados no tratamento de patologias autoimunes, o mais frequente é observarmos casos de doentes com autoimunidade, que é exposto a um destes fármacos para o tratamento da doença subjacente, e que desenvolve sintomas de LE. No entanto, embora a possibilidade seja mais remota, podemos estar presente um caso LE idiopático concomitante com outra doença autoimune. Um doente de 35 anos com doença de Crohn inicia terapêutica anti-TNF α , mais especificamente, denosumab, após ter interrompido a terapêutica com adalimumab, devido a um valor de densidade óssea compatível com osteoporose. Cinco meses após o início do novo fármaco, apresenta sintomas compatíveis com LES, o que levaria a pensar num LE induzido por fármacos. No entanto, tendo em conta que 8 meses após ter abandonado a terapêutica anti-TNF α ainda não tinha uma completa resolução dos sintomas, e que apresenta história familiar positiva para LES idiopático, os autores pensam que este caso aparenta ser uma doença de Crohn concomitante com LES idiopático, ao contrário do que seria mais comum.³⁹

Não só o uso crescente dos agentes anti-TNF α tem vindo a aumentar os casos descritos de LE induzido por medicamentos, mas também a utilização de imunoglobulinas, em doses mais elevadas, por um maior período de tempo, tem sido bastante abordado no que toca à indução desta patologia. A sua aplicação, principalmente, em doentes com patologias neurológicas, como na neuropatia desmielinizante inflamatória crónica e neuropatia motora multifocal,⁸ tem-nos permitido avaliar a sua possível associação à indução de lúpus. Num caso de um doente com doença de Castleman, houve também aparecimento de sintomas compatíveis com LECS induzido por medicamentos, após exposição a imunoglobulina endovenosa.⁴⁰

O LECC induzido por fármacos é tipicamente induzido por agentes como o fluorouracilo e anti-inflamatórios não esteroides (AINES), mas também já foram descritos alguns casos por pantoprazol e agentes anti-TNF α .⁴ Alguns autores já observaram a associação de agentes anti-TNF α , IECAS e bortezomib a LE tímido induzido por fármacos.³

TRATAMENTO

Logo após a suspeita de LE induzido por medicamentos, o fármaco deve ser imediatamente descontinuado, o que, associado a medidas de suporte, é habitualmente suficiente para obter melhoria dos sintomas em casos mais ligeiros.²¹ Nos casos de apresentação severa, ou nos casos refratários que, normalmente, surgem em doentes com lúpus preexistente agravado pelo fármaco administrado,^{2,6} além da suspensão do fármaco, poderá ser necessário o tratamento com corticoesteróides sistémicos, e, por vezes, com imunossuppressores.^{3,21} A terapêutica adjuvante para melhoria sintomática pode ser descontinuada quando houver regressão parcial das lesões, associada a diminuição da severidade das mesmas.⁹

Outras lesões cutâneas, como a vasculite, podem ser temporariamente tratadas com corticoesteróides sistémicos em doses indicadas para lúpus idiopático. Também os corticoesteróides tópicos ou a hidroxicloroquina poderão ser utilizados. Para casos refratários, os agentes imunossuppressores, como a talidomida, azatioprina, ciclofosfamida, ou micofenolato de mofetil também podem ser considerados.⁶ Em alguns casos específicos, como o caso de lúpus eritematoso bolhoso, deverá usar-se dapsona em primeira linha. Em casos de contraindicação a este fármaco, ou em casos refratários, poderemos optar por outros fármacos apresentados anteriormente, como prednisolona, rituximab, metotrexato, azatioprina ou micofenolato de mofetil.³⁵

A maioria dos sintomas de LECS melhora entre 8 a 12 semanas após descontinuação terapêutica.⁶ Nos casos em que, após este período temporal, se mantêm os sintomas, o diagnóstico deverá ser reconsiderado, pois a possibilidade de ser um caso de lúpus idiopático é real.⁷

Para o tratamento da forma cutânea crónica, também se pode considerar uma terapêutica com corticoesteróides tópicos e hidroxicloroquina. Para casos que ainda se mantêm refratários, deverão utilizar-se corticoesteróides sistémicos e talidomina.⁶

Tendo em conta a possibilidade do “efeito de classe”, especificamente para os IBPs, em que se pensa que uma característica comum a diferentes IBPs possa ser responsável por induzir LECS, deve-se optar por outro grupo de medicamentos, e apenas prescrever a mesma classe se as indicações forem claras.⁵ Neste caso concreto, poder-se-ia optar pelos antagonistas do recetor H2, que apresentam uma taxa muito mais baixa de desenvolvimento

de LECS induzido por medicamentos.¹⁵ Também foi relatado um caso de um doente que teve recorrência dos sintomas com a exposição a fluoxetina, 6 anos após manifestações clínicas de LECS sob terapêutica com paroxetina, ambos inibidores seletivos da recaptação de serotonina.⁴¹ Deste modo, dever-se-á ter em atenção a prescrição de certos fármacos em doentes que apresentem, ou já tenham apresentado, sintomas de LE cutâneo ou LES.⁵

Particularmente no caso de LE por agentes anti-TNF α , ainda não há fatos suficientes que provem segurança na utilização de um outro agente da mesma classe. Embora existam vários casos documentados onde não houve recorrência da doença,¹⁷ considera-se que a probabilidade de reaparecimento das lesões após exposição a um novo agente anti-TNF α é de, aproximadamente, 25%.⁴² No tratamento de LE induzido por imunoglobulinas, a estratégia é bastante semelhante. Inclui a interrupção da exposição ao fármaco, embora, por vezes, o doente ainda necessite deste tratamento. Nestes casos, alguns autores sugerem a troca para uma imunoglobulina de outra marca, evitar a exposição solar e observar se não há reaparecimento dos sintomas.⁸

De modo a diminuir o número de casos de LE induzido por fármacos, seria determinante ter algumas considerações antes da prescrição do medicamento. Assim, no caso de ser prescrito um fármaco conhecido por causar esta patologia, principalmente em pessoas com fatores de risco para adquirir LECS, tal como mulheres em idade fértil, períodos de alterações hormonais no sexo feminino, história de alergia a medicamentos ou episódios prévios de LECS, fotossensibilidade, exposição a radiação ultravioleta e história familiar positiva, os doentes deverão utilizar protetores com elevado índice de proteção solar, caso esta exposição não possa ser evitada. Deverão ainda ser alertados para os efeitos secundários do fármaco prescrito, incluindo os sintomas de LE, de modo a que procurem ajuda médica logo após aparecimento das lesões, principalmente se localizadas em zonas cutâneas expostas à radiação ultravioleta, e se forem acompanhadas de dor articular.¹⁵

CONCLUSÃO

Há um número crescente de fármacos conhecidos por induzirem LE, nos seus diferentes subtipos (LES, LECS e LECC), mas existem ainda muitos dados incompletos no conhecimento desta patologia, nomeadamente na caracterização dos diferentes subtipos e distinção entre a forma induzida e a forma idiopática.³

O LES induzido por medicamentos, o primeiro subtipo a ser identificado, é caracterizado pela afeção de vários órgãos, onde a pele é apenas pontualmente envolvida. A procainamida e a hidralazina são os fármacos mais conhecidos por causar este subtipo de lúpus, mas muitos são os fármacos que têm sido associados a esta patologia.⁶ Os anticorpos mais encontrados são os ANA e anticorpos anti-histona em títulos elevados.³ Embora se apresente com sintomas mais ligeiros do que a forma idiopática, as manifestações de LES podem ser aparatosas e associarem-se a situações ameaçadoras de vida, como o tamponamento cardíaco.³⁷

Relativamente ao LECS induzido por medicamentos, que está associado a manifestações cutâneas semelhantes às encontradas no LECS idiopático, o envolvimento sistémico é raramente encontrado neste subtipo de LE.⁹ Estes doentes apresentam habitualmente ANA, mas os anticorpos anti-histonas, geralmente referidos no LES induzido por fármacos, não estão particularmente relacionados com este subtipo. O anticorpo mais característico do LECS é o anticorpo anti-Ro/SSA, presente na grande maioria destes casos.³

Embora o prognóstico seja habitualmente favorável, tanto na forma sistémica como na forma cutânea, houve pelo menos um caso fatal descrito na literatura, devido a insuficiência respiratória aguda, após tratamento com altas doses de corticoesteróides e ciclofosfamida, por desenvolvimento de LE induzido por uma estatina.⁷ Considerando que a resolução dos sintomas de LE induzido por medicamentos se dá após interrupção da exposição ao fármaco,³ o passo mais importante para o tratamento é a suspeita da possível indução medicamentosa. Atendendo a que uma parte dos doentes diagnosticados com LE idiopático, poderia, na realidade, apresentar um LE induzido por fármacos, salientamos a importância de pesquisar sempre esta possibilidade.² Deste modo, torna-se importante lembrar os profissionais de saúde deste conceito, para que avaliem a medicação realizada pelo doente sempre que desenvolva sinais e sintomas de LE, mesmo que já tenha iniciado a terapêutica há vários anos, pois, em alguns casos, as manifestações só surgem após longos períodos de exposição.⁶

A patologia em análise necessita de um estudo mais aprofundado, de modo que existam parâmetros diferenciadores no diagnóstico entre a forma idiopática e a forma induzida por fármacos. Uma pesquisa contínua de possíveis fármacos indutores de LE, bem como quais as suas manifestações mais frequentes, deverá ser realizada. Seria igualmente importante a identificação de indivíduos em risco de poderem vir a desenvolver doença, pela identificação de genes de suscetibilidade, de forma a evitar a exposição aos possíveis indutores de LE.⁷

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Professora Doutora Margarida Gonçalo pela sua disponibilidade, profissionalismo e competência;

Aos meus pais e ao meu irmão, por me fazerem dar sempre mais do que o possível, por me apoiarem em toda e qualquer situação e por me terem tornado no que sou hoje;

Ao Tiago, pela sua presença constante, pelos conselhos nos momentos de adversidade e por continuar a alimentar os meus sonhos;

Aos meus avós, pela iluminação, motivação, força e companheirismo;

À minha família e amigos, pela companhia e amizade.

A todos os que me acompanharam nesta caminhada,

Obrigada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun.* 2018;96(September 2018):1–13.
2. Laurinaviciene R, Sandholdt LH, Bygum A. Drug-induced cutaneous lupus erythematosus: 88 new cases. *Eur J Dermatology.* 2017;27(1):28–33.
3. Dalle Vedove C, Simon JC, Girolomoni G. Drug-induced lupus erythematosus with emphasis on skin manifestations and the role of anti-TNF α agents. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft.* 2012;10(12):889–97.
4. Lomicová I, Suchý D, Pizinger K, Cetkovská P. A case of lupus-like syndrome in a patient receiving adalimumab and a brief review of the literature on drug-induced lupus erythematosus. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42(3):363–6.
5. Sandholdt LH, Laurinaviciene R, Bygum A. Proton pump inhibitor-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 2014;170(2):342–51.
6. Pretel M, Marquès L, España A. Drug-Induced Lupus Erythematosus. *Acta dermo-Sifilográficas.* 2014;1(105):18–34.
7. Araújo-Fernández S, Ahijón-Lana M, Isenberg DA. Drug-induced lupus: Including anti-tumour necrosis factor and interferon induced. *Lupus.* 2014;23(6):545–53.
8. Adrichem ME, Starink M V, van Leeuwen EMM, Kramer C, van Schaik IN, Eftimov F. Drug-induced cutaneous lupus erythematosus after immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a case series. *J Peripher Nerv Syst.* 2017;22(3):213–8.
9. Kozłowska A, Woźniak Z, Maj J, Białynicki-Birula R. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus caused by amlodipine. *Przegl Dermatol.* 2018;105(2):298–306.
10. Vaglio A, Grayson PC, Fenaroli P, Gianfreda D, Boccaletti V, Ghiggeri GM, et al. Drug-induced lupus: Traditional and new concepts. *Autoimmun Rev.* 2018;17(9):912–8.
11. Quaresma MV, Bernardes Filho F, de Oliveira FB, Pockstaller MP, Dias MFRG, Azulay DR. Anti-TNF- α and hydralazine drug-induced lupus. *An Bras Dermatol.* 2015;90(3):S125–9.
12. Ramachandran SM, Leventhal JS, Franco LG, Mir A, Walters RF, Franks AG. Topical drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus isolated to the hands. *Lupus Sci Med.* 2017;4(1):10–2.
13. Bracke A, Nijsten T, Vandermaesen J, Meuleman L, Lambert J. Lansoprazole-induced subacute cutaneous lupus erythematosus: two cases. *Acta Derm Venereol.* 2005;85(4):353–4.
14. Marzano A V., Lazzari R, Polloni I, Crosti C, Fabbri P, Cugno M. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus: Evidence for differences from its idiopathic counterpart.

- Br J Dermatol. 2011;165(2):335–41.
15. Aggarwal N. Drug-Induced Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus Associated with Proton Pump Inhibitors. *Drugs - Real World Outcomes*. 2016;3(2):145–54.
 16. Singh H, Sukhija G, Tanwar V, Arora S, Bhutani J. Rare occurrence of drug induced subacute cutaneous lupus erythematosus with leflunomide therapy. *J Clin Diagnostic Res*. 2016;10(10):OD06-OD07.
 17. Almoallim H, Al-Ghamdi Y, Almaghrabi H, Alysi O. Anti-Tumor Necrosis Factor-alpha Induced Systemic Lupus Erythematosus. *Open Rheumatol J*. 2012;6:315–9.
 18. Amarante CF, Acedo LMS, de Rabay FMO, Campos B do ES, Alvarenga de Lira ML, Mandelbaum SH. Drug-induced lupus with leukocytoclastic vasculitis: A rare expression associated with adalimumab. *An Bras Dermatol*. 2015;90(3):S121–4.
 19. Manzo C, Putignano S. Drug-induced lupus erythematosus associated with donepezil: A case report. *Age Ageing*. 2015;44(6):1062–3.
 20. Wong NY, Parsons LM, Trotter MJ, Tsang RY. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus associated with docetaxel chemotherapy: a case report. *BMC Res Notes*. 2014;7(1):1–5.
 21. Bojinca VC, Bojinca M, Gheorghe M, Birceanu A, Iosif CI, Balanescu SM, et al. Stevens-Johnsons syndrome or drug-induced lupus - a clinical dilemma: A case report and review of the literature. *Biomed reports*. 2018;9(1):37–41.
 22. Harnett DT, Chandra-Sekhar HB, Hamilton SF. Drug-induced lupus erythematosus presenting with cardiac tamponade: A case report and literature review. *Can J Cardiol*. 2014;30(2):247.e11-247.e12.
 23. Tarazi M, Aiempanakit K, Werth VP. Subacute cutaneous lupus erythematosus and systemic lupus erythematosus associated with abatacept. *JAAD case reports*. 2018 Aug;4(7):698–700.
 24. Gensburger D, Kawashima M, Marotte H, Kanitakis J, Miossec P. Lupus erythematosus with leflunomide: Induction or reactivation? *Ann Rheum Dis*. 2005;64(1):153–5.
 25. Molina-Ruiz AM, Lasanta B, Barcia A, Pérez-Vega E, Requena L. Drug-induced systemic lupus erythematosus in a child after 3 years of treatment with carbamazepine. *Australas J Dermatol*. 2017;58(1):e20–2.
 26. Kelly AS, De la Harpe Golden P, D'Arcy C, Lally A. Drug-induced lupus erythematosus secondary to pifrenidone. *Br J Dermatol*. 2018;178(6):1437–8.
 27. Bilewicz-Stebel M, Miziołek B, Bergler-czop B, Stańkowska A. Drug-induced Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus Caused by a Topical Beta Blocker – Timolol. 2018;26(1):44–7.
 28. Lamond N, Younis T, Purdy K, Dorreen MS. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus associated with nab-paclitaxel therapy. *Curr Oncol*. 2013;20(5):484–7.

29. Makeeva V, Seminario-Vidal L, Beckum K, Sami N. Bilateral periorbital swelling as the initial presentation of cutaneous lupus erythematosus. *JAAD case reports*. 2016 Jan;2(1):72–6.
30. Guischer N, Houssiau FA, Lhommel R, Coche E, Roelants V. Drug-induced lupus erythematosus mimicking lymphoma on 18F-FDG-PET/CT. *Lupus*. 2017;26(8):898–9.
31. Shah R, Ankale P, Sinha K, Iyer A, Jayalakshmi TK. Isoniazid Induced Lupus Presenting as Oral Mucosal Ulcers with Pancytopenia. *J Clin Diagnostic Res*. 2016;10(10):3–5.
32. Tarantino I, Kim J, Stanford C, Hall J. Recalcitrant rashes during pregnancy: An atypical presentation of drug-induced cutaneous lupus erythematosus (DIL) from hypertension management. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(5 SUPPL. 1):AB60.
33. De Jong HJ, Van Staa TP, Lalmohamed A, De Vries F, Vandebriel RJ, Van overen H, et al. Pattern of risks of systemic lupus erythematosus among statin users: A population-based cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;1723–30.
34. Thomas BR, Wilsher M, Banerjee P. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus: is it any different from its idiopathic counterpart? *Rheumatol (United Kingdom)*. 2017;56(April):2017.
35. Tappel AC, Tiwari N. Terbinafine-Induced Relapse of Bullous Lupus Erythematosus. 2018;00(00):1–3.
36. Dang LJ, Lubel JS, Gunatheesan S, Hosking P, Su J. Drug-induced lupus and autoimmune hepatitis secondary to infliximab for psoriasis. *Australas J Dermatol*. 2014;55(1):75–9.
37. Jose A, Cramer AK, Davar K, Gutierrez G. A case of drug-induced lupus erythematosus secondary to trimethoprim/sulfamethoxazole presenting with pleural effusions and pericardial tamponade. *Lupus*. 2017;26(3):316–9.
38. Johnston A, Akash G, Heitham A-B. Vedolizumab and Drug-Induced Lupus: An Unexpected Phenomenon. *Crohn's Colitis Found Am*. 2017;10–1.
39. Michalopoulos G, Vrakas S, Makris K, Tzathas C. Systemic lupus erythematosus in Crohn's disease: drug-induced or idiopathic? *Ann Gastroenterol*. 2015;28(3):408–9.
40. Hoss E, Mangold A, DiClaudo D, Nelson S. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus secondary to intravenous immunoglobulin during the treatment of Castleman disease-associated paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(3):AB113.
41. Wang JF, Leger MC. Drug-induced lupus erythematosus caused by selective serotonin reuptake inhibitors. *J Invest Dermatol*. 2018;138(5):S66.
42. Rashtak S, Loftus E. Drug Induced Lupus on Anti-TNF Therapy. *Crohn's Colitis Found Am*. 2017;0:16–7.