

## Resposta da Editora

*Braz J Allergy Immunol. 2015;3(2):69.*

Parabenizo aos Drs. Alves e Calamita pelo estudo, em que os autores mostraram que a reatividade à histamina em pacientes acima de 60 anos foi comparável à de indivíduos com menos de 60 anos. De forma interessante, um estudo coreano que envolveu 854 indivíduos com 65 anos de idade ou mais, mostrou que não houve diminuição com a idade da reatividade cutânea no teste de puntura, induzida por dois alérgenos principais entre pacientes coreanos, *Dermatophagoides pteronyssinus* e *D. farinae*. Ao contrário dos achados de Alves e Calamita, os autores observaram reatividade reduzida à histamina com a idade, mas apenas em indivíduos do gênero feminino. De qualquer modo, os estudos de Alves e Calamita, e de Song e cols., fornecem suporte para a realização de testes cutâneos de hipersensibilidade imediata na investigação de pacientes idosos com doenças possivelmente alérgicas, tendo sido demonstrado que os mesmos apresentam habilidade de fazer uma resposta apropriada à histamina e de montar uma reação de hipersensibilidade imediata local adequada induzida por alérgeno.

### L. Karla Arruda, MD, PhD

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP.

## REFERÊNCIAS

1. Song WJ, Lee SM, Kim MH, Kim SH, Kim KW, Cho SH, et al. Histamine and allergen skin reactivity in the elderly population: results from the Korean Longitudinal Study on Health and Aging. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;107(4):344-52.

## Lúpus induzido por drogas

*Braz J Allergy Immunol. 2015;3(2):69-70.*

Prezada Editora,

O lúpus induzido por drogas (LID) é definido como o lúpus eritematoso sistêmico (LES) idiopático relacionado à exposição contínua a fármacos (por mais de 30 dias), havendo, normalmente, resolução do quadro com a suspensão do medicamento desencadeante. O primeiro

relato de LES induzido pelo uso de um medicamento, a sulfadiazina, foi feito em 1945. A introdução de novas drogas na prática clínica tem sido acompanhada pelo aumento no número de medicamentos implicados como desencadeantes dessa condição patológica. As drogas relacionadas à ocorrência de LID podem ser divididas em quatro grupos conforme pode ser observado na Tabela 1<sup>1</sup>.

Estima-se uma incidência de 15 a 20 mil casos de LID por ano em todo o mundo. Considera-se que mais de 10% dos casos de LES são droga-induzidos, estimando-se em quase 100 o número de medicações envolvidas. O LID, diferentemente do LES, é mais comum na raça caucasiana, sendo raro nos negros; apresenta igual ocorrência entre os sexos; e a idade média de surgimento dos sintomas é maior do que a relatada no LES<sup>2</sup>.

Ainda não se conhecem os mecanismos envolvidos na fisiopatologia do LID, porém sabe-se que é diferente de reações de hipersensibilidade a drogas clássicas, por várias razões: (1) não há envolvimento de células T específicas a drogas ou anticorpos, e os autoantígenos alvo não são diretamente afetados pela droga ofensiva; (2) o curso temporal para o desenvolvimento do LID tende a ser muito mais lento em relação ao de hipersensibilidade a fármacos clássicos; (3) a reintrodução de uma droga indutora do LID não está associada com a memória da exposição anterior; e (4) o tempo de exposição e dose da droga afeta a probabilidade de desenvolvimento do LID. Dentre os mecanismos propostos na literatura até o momento, tem-se: a inibição da metilação do ácido desoxirribonucleico (DNA), a ativação de monócitos e distúrbios dos metabólitos de determinadas drogas no processo de tolerância do sistema imunitário. Em todas as situações propostas, uma modificação molecular específica desencadearia a ativação do sistema imunitário, resultando em autoimunidade. O mecanismo parece ser multifatorial<sup>1</sup>.

O quadro clínico é de instalação insidiosa e pode ser semelhante ao do LES, lúpus eritematoso cutâneo subagudo e crônico. O tempo decorrido entre a exposição à droga e a ocorrência dos sintomas varia de 30 dias a vários anos. A confirmação definitiva é dada pela recidiva do quadro após reexposição à droga, o que não é necessário, por razões éticas. Sintomas semelhantes aos do lúpus idiopático, como artralgia, mialgia, febre e, ocasionalmente, pleurite e pericardite, podem ser observados. As lesões de pele e a artralgia são muito comuns tanto no LID quanto no LES, entretanto, diferentemente do LES, o acometimento do sistema nervoso central e renal é bastante incomum no LID. A presença de eritema nodoso, púrpuras ou pápulas eritematosas é mais comum na forma induzida por drogas do que no lúpus idiopático. Eritema malar,

alopecia, lesões discoides, aftas orais, fotossensibilidade e fenômeno de Raynaud são pouco observados no LID. O envolvimento sistêmico grave é raro, embora já tenha sido relatado<sup>3</sup>.

Assim como no LES, nos casos de LID também há frequência elevada de produção de autoanticorpos, principalmente os anticorpos antinúcleo (AAN), detectados na imunofluorescência. O padrão homogêneo da distribuição dos anticorpos é o mais observado, em virtude da reatividade contra proteínas do grupo histona, sendo sua ocorrência maior entre mulheres. Eventualmente, os AAN podem estar ausentes no LID. Os anticorpos anti-histona, anti-DNA de dupla-hélice, antifator de necrose tumoral (TNF), antimieloperoxidase, antielastase e anticardiolipina induzidos pelas drogas apresentam negatificação dos títulos após a retirada destas<sup>1</sup>.

O tratamento baseia-se essencialmente no reconhecimento da condição clínica induzida pelo medicamento e imediata suspensão da droga. Nas formas mais graves ou nos casos de envolvimento pleuropericárdico significativo, o uso de prednisona 0,5 mg a 1 mg/kg/dia pode ser necessário<sup>3</sup>. Nas condições refratárias, o tratamento deve seguir as recomendações para o manejo do lúpus idiopático, inclusive podendo ser indicado o uso de drogas imunossupressoras<sup>4</sup>.

Muitos casos de LID apresentam expressão clínica moderada e são autolimitados, embora outros possam ameaçar a vida do paciente e ter características clínicas indistinguíveis do LES idiopático. Cabe ao alergista o reconhecimento dessa síndrome e o encaminhamento para avaliação e análise conjunta do caso com o reumatologista.

### Bruno Emanuel Carvalho Oliveira

Médico especialista em Alergia e Imunologia pela ASBAI e AMB, Natal, RN.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação desta carta.

### REFERÊNCIAS

1. Mota LM, Haddad GP, Lima RAC, Carvalho JF, Muniz-Junqueira MI, Santos Neto LL, et al. Lúpus induzido por drogas: da imunologia básica à aplicada. Rev Bras Reumatol. 2007;47(6):431-7. Available from <http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042007000600007>.
2. Callen JP. Drug-induced cutaneous lupus erythematosus, a distinct syndrome that is frequently under-recognised. J Am Acad Dermatol. 2001;45:315-6.
3. Fazano CS, Bertin P. The pharmacological management of drug-induced rheumatic disorders. Expert Opin Pharmacoter. 2001; 10:1623-31.
4. Vasoo S. Drug-induced lupus: an update. Lupus. 2006;15(11):757-61.

**Tabela 1 -** Drogas relacionadas à ocorrência de lúpus induzidos por drogas (LID)<sup>1</sup>

Grupo	Drogas
<b>Grupo I: Drogas definitivamente capazes de induzir lúpus</b>	Hidralazina Procainamida Isoniazida Metildopa Clorpromazina Quinidina Minociclina
<b>Grupo II: Drogas provavelmente capazes de induzir lúpus</b>	Sulfassalazina Anticonvulsivantes (carbazepina, 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- $\alpha$ (IFN- $\alpha$ ) Fluorouracil
<b>Grupo III: Drogas possivelmente capazes de induzir lúpus</b>	Sais de ouro Antibióticos (penicilina, estreptomicina, tetraciclina, ciprofloxacina, rifampicina) Griseofulvina Fenilbutazona Estrógenos (anticoncepcionais orais e terapia de reposição hormonal) Reserpina Lítio Ácido paraaminossalicílico Captopril Bloqueadores dos canais de cálcio Hidroxiureia Genfibrozila
<b>Grupo IV: Drogas recentemente relatadas como capazes de induzir lúpus</b>	Interleucina-2 Clobazam Clozapine Tocainida Lisinopril Anti-TNF (etanercepte, infliximabe, adalimumabe) Efalizumabe Zafirlucaste Bupropiona