

# HIPERSENSIBILIDADE A MEDICAMENTOS EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

**Matheus Augusto de Oliveira Amorim; Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho**

<sup>1</sup>Estudante do Curso de Medicina- CCS – UFPE; E-mail: matheusuaugustoamorim@gmail.com,

<sup>2</sup>Docente/pesquisador do Depto Materno-Infantil – CCS – UFPE. E-mail: emanuel.sarinho@gmail.com.

**Sumário:** o objetivo foi avaliar a hipersensibilidade a medicamentos em pacientes com o diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico (LES). Foi realizado um estudo transversal, analítico em que foi realizado um tratamento de caso controle. Foram selecionadas 53 pacientes, do sexo feminino, diagnosticadas com lúpus eritematoso sistêmico e 56 sem este diagnóstico, atendidos em ambulatórios do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. As pacientes assinaram TCLE e participaram de protocolo de pesquisa sobre hipersensibilidade a medicamentos. As mulheres apresentavam a idade variando de 16 a 76 anos e o cálculo da mediana apresentou resultados semelhantes nos dois grupos. A proporção de hipersensibilidade a medicamentos nas pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico 17/54(31,48%) e apenas 5/56 (8,9%) no grupo controle ( $p=0,047$ ). Em 13/53 (24,5%) pacientes a hipersensibilidade a medicamentos precedeu o diagnóstico de LES. Dessa forma, foi possível constatar que a hipersensibilidade a medicamentos é um evento associado ao lúpus eritematoso sistêmico, e essa manifestação esteve presente antecedendo o diagnóstico dessas doenças em muitos pacientes, podendo agir como um gatilho para essa patologia.

**Palavras-chave:** eritematoso; hipersensibilidade; lúpus; medicamentos; sistêmico

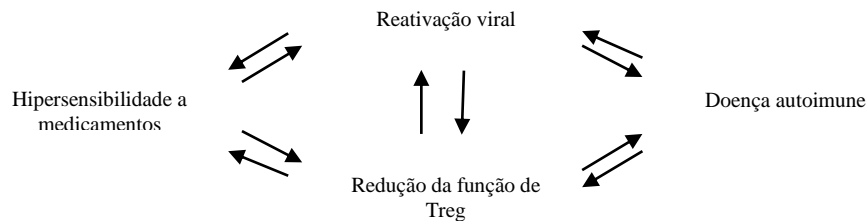
## INTRODUÇÃO

O surgimento de doenças autoimunes tem sido reportado em associação com um episódio de hipersensibilidade a medicamentos, sendo a redução da função de Treg e a reativação de vírus, uma possível justificativa básica na complexidade desse processo.<sup>1</sup> (Figura 1). Os principais fatores no desenvolvimento de autoimunidade são a herança de genes suscetíveis e estímulos de fatores externos, como as infecções, estilo de vida, exposição à radiação, tabagismo e medicamentos.<sup>4</sup> As infecções são fatores importantes na patogênese e a uma variedade de vírus tem sido atribuída responsabilidade no surgimento de doenças, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES) e outras doenças autoimunes<sup>3</sup>. O vírus Epstein-Barr (EBV) apresenta forte associação com o LES, e isso foi demonstrado em trabalhos que imunizaram cobaias com o seqüenciamento EBNA-1 do gene do vírus EBV, o qual foi capaz de estimular a produção do anticorpo anti-Sm, sendo este específico para o LES.<sup>5</sup>

As reações adversas a medicamentos são eventos com grande impacto na prática médica diária, com considerável morbidade e mortalidade, e os medicamentos mais frequentemente envolvidos nas reações de hipersensibilidade são os antibióticos e os anti-inflamatórios não esteroides <sup>6,7,9</sup>. O processo de reativação viral nos pacientes com quadro de hipersensibilidade a medicamentos em fase aguda foi observado ocorrer com os vírus EBV, citomegalovirus (CMV), herpesvirus tipo 6 (HHV-6) e tipo 7 (HHV-7), o que poderia justificar essa possível relação de hipersensibilidade a droga e o surgimento de doença autoimune.<sup>1,2,3</sup> Foi evidenciado também nos estudos que a função do linfócito Tregulador ( $T_{reg}$ ) encontra-se diminuída na fase aguda dos quadros de hipersensibilidade a medicamentos. Como o  $T_{reg}$  é importante para o mecanismo de tolerância imunológica, poderia também justificar essa associação. Sendo esse mecanismo descrito no LES e em

outras doenças autoimunes <sup>7,8,9</sup>. Neste sentido, objetiva-se avaliar a hipersensibilidade a medicamentos em pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico, no intuito de constatar essa possível relação.

Figura 1. Modelo teórico da hipersensibilidade a medicamentos



## MATERIAIS E MÉTODOS

Por meio de um estudo transversal, analítico em que foi realizado um tratamento de caso controle oriundo de uma amostra de conveniência, foram analisadas 109 mulheres acompanhadas no ambulatório do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. O trabalho foi realizado no período de agosto de 2014 a julho de 2015. Foram encaminhados a carta de anuência e o Termo de consentimento Livre e Esclarecido – TCLE aos interessados (HC-UFPE e ao grupo em questão, respectivamente). O referido estudo teve aprovação do comitê de ética da referida instituição sob o protocolo (CAAE) nº 05358513000005208.

Foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico (LES), segundo os critérios diagnósticos clássicos, estabelecidos em consensos, acompanhados no ambulatório de imunologia clínica do hospital das clínicas da UFPE, além dos pacientes acompanhados no ambulatório de clínica médica, nefrologia, cardiologia, obstetrícia e ginecologia do referido hospital, sem o diagnóstico de LES e que se encontrava com faixa etária semelhante<sup>10,11,12,13,14,15,16</sup>.

Dos 109 pacientes, 53 eram portadores de lúpus eritematoso sistêmico e acompanhados no ambulatório de nefrologia e 56 eram acompanhados nos ambulatórios de clínica médica, cardiologia, ginecologia e obstetrícia (controle). Todos foram submetidos a um protocolo clínico sobre hipersensibilidade a medicamentos (perguntas abertas e fechadas - dicotômicas), com anamnese direcionada para esses protocolos que foi construído para caracterizar através da história clínica, se era compatível com hipersensibilidade a medicamentos, se precedeu ou sucedeu ao diagnóstico de LES, qual o intervalo de tempo entre os dois eventos e as principais manifestações clínicas apresentadas durante o episódio de hipersensibilidade a medicamentos.

## RESULTADOS

Todos os pacientes foram do sexo feminino e a idade variou de 16 a 76 anos e o cálculo da mediana apresentou resultados semelhantes nos dois grupos. A proporção de hipersensibilidade a medicamentos nas pacientes portadoras de lúpus eritematoso sistêmico 17/54 (31,48%) e apenas 5/56 (8,9%) no grupo controle ( $p=0,0029$ ) (Tabela 1). Em 13/53 (24,5%) ( $p=0,038$ ) pacientes a hipersensibilidade a medicamentos precedeu o diagnóstico de LES. Os medicamentos mais implicados foram os anti-inflamatórios não esteroides, seguidos dos antibióticos e. A manifestação clínica mais comum foi o exantema eczematoso em 9/25 (36%), seguida do angioedema 6/25 (24%) e a manifestação cutânea mais grave foi a Síndrome de *Stevens-Johnson* em 1/25 (4%) das mulheres (Tabela 2). Vale salientar que por vezes o quadro de hipersensibilidade a medicamento pode estar associado a mais de uma manifestação clínica. O tempo entre o quadro de

hipersensibilidade a medicamentos e o diagnóstico da doença autoimune variou entre 18 dias e 8 anos.

**Tabela 1- Diagnóstico de hipersensibilidade a medicamentos em pacientes com LES.**

Variáveis		Grupos		Total de indivíduos	Valor de "p"
		Presente	Ausente		
Hipersensibilidade à medicação	Caso	17	36	53	X <sup>2</sup> =0,047 P<0,05
	Controle	5	51	56	
Total		22	87	109	

Legenda: Utilizou-se o teste Quiquadrado de associação com p<0,05; presente: presença de hipersensibilidade a medicamentos; ausente: ausência de hipersensibilidade a medicamentos.

**Tabela 2 - Frequência das manifestações clínicas nas pacientes com hipersensibilidade a medicamentos.**

Manifestação clínica	Frequência	Caso	Controle
Exantema eczematoso	9	7	2
Angioedema	6	6	0
Exantema urticariforme	4	4	0
Exantema maculopapular	3	1	2
Síndrome de Stevens-Johnson	1	1	0
Fotossensibilidade	1	1	0
Exantema Macular	1	0	1
Total	25	20	5

## DISCUSSÃO

Nosso estudo evidenciou uma maior prevalência de hipersensibilidade a medicamentos nos pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico, quando comparado a um grupo controle, além de uma prevalência significativa de um diagnóstico de doença autoimune após um período que variou de 18 dias a 8 anos após a reação. Essa relação de doenças autoimunes com hipersensibilidade induzido por drogas foi descrito por Chien-Chun Chiou et al, Aota et al e Kano Y et al em publicações com LES e outras afecções autoimunes, sendo evidenciado em todos esses, reativação de herpes vírus (HHV-6, HHV-7, CMV e EBV) após reação grave<sup>17,18,19</sup>.

As infecções virais, sobretudo os herpesvírus (CMV e EBV), são considerados fatores de risco para surgimento de doenças autoimune<sup>20,21</sup>. James et al relatou em um estudo que pacientes com lúpus eritematoso sistêmico apresentam maior prevalência de infecção pelo EBV, quando comparado ao grupo controle, sugerindo que EBV predispõe ao desenvolvimento de LES<sup>22</sup>. Sundaret al demonstrou que a introdução da proteína EBNA-1 do EBV em ratos, determinou a produção de anticorpos presentes no LES, anti-Sm e anti-DNA<sub>21</sub>.

## CONCLUSÕES

A constatação de maior prevalência de hipersensibilidade a medicamentos nos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, assim como, a identificação de temporalidade entre a hipersensibilidade a medicamentos e o surgimento dessa doença autoimune poderia ser justificada por possíveis disfunções de linfócitos T<sub>reg</sub> e reativação viral<sup>20,23,24,25</sup>. Essa maior prevalência também poderia ser justificada por uma possível predisposição genética em comum, ainda não identificada. Esse estudo serviu de alerta para os pacientes que apresentam hipersensibilidade a medicamentos, sobretudo reações graves, pois este dado pode ser indicativo de predisposição à autoimunidade e, portanto, deverão ser acompanhados e investigados para o diagnóstico de LES e outras doenças autoimunes.

## AGRADECIMENTOS

Agradecimentos ao CNPQ, órgão que proporcionou o auxílio financeiro para a concretização desse projeto, a Universidade Federal de Pernambuco que possibilitou o estabelecimento deste estudo, ao meu orientador Prof. Dr. Emanuel Sarinho e ao Dr. Mateus Rios que sempre se demonstraram solícitos em ajudar-me a realizar este trabalho.

## REFERÊNCIAS

- 1- Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reactivation induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol intern* 2006; 55: 1-8.
- 2- Kano Y, Hirahara K, Sakuma K, Shiohara T. Several herpesviruses can reactivate in a severe drug-induced multiorgan reaction in the same sequential order as in graft-versus-host disease. *Br J Dermatol*; 2006; 155: 301-306.
- 3- Chiou C, Chung WH, Hung SI, Hong HS. Pulminant type I diabetes mellitus caused by drug hypersensitivity syndrome with human herpesvirus 6 infection. *J Am AcadDermatol*; 2006; 54: 14-17
- 4- Moroni L, Bianchi I, Lleo A. Geoeidemiology, gender and autoimmune disease. *Autoimmunity Reviews*. 2012;11: 386-392.
- 5- Sabatini A, Bombardieri S, Migliorini P. Autoantibodies from patients with systemic lupus erythematosus bind a shared sequence of Smd and Epstein-Barr vírus encoded nuclear antigen EBNA 1. *Eur J Immunol*; 1993; 23:1146-52.
- 6- Ensina LF, Fernandes FR, Gesu GD, Malaman MF, Chavarría ML, Bernd LAG. Reações de hipersensibilidade a medicamentos. *Rev Bras. Alerg. imunopatol.* 2009;32: 42-46.
- 7- Kowalski LM et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs(NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI\ENDA and GA2LEN\HANNA. *Allergy*. 2011; 66: 818-829.
- 8- Demoly P et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*; 2014; 69: 420-437.
- 9- Aota N, Shiohara T. Viral connection between drug rashe and autoimmune diseases: How autoimmune responses are generated after resolution of drug rashes. *Autoimmunity Reviews*; 2008; 8: 488-94.
- 10- Tan EM, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-1277.
- 11- Hochberg MC, et al. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
- 12- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *American College of Rheumatology* 2012 August; 64(8): 2677-2686.
- 13- Fries J F, Hunder G G, Bloch D A, Michel B A, Arend W P, Colabrese L H. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis: summary. *Arthritis Rheum* 1990. 33:1135–1136
- 14- Van Den Hoogen F et al 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum*; 2013. 62(9): 2569-2581.
- 15- Aletaha D et al. 2010 Reumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthritis Rheum*; 2010.
- 16- Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. *Am J Gastroenterol*; 2009. Manegement of Crohn`s Diseases in Adults.
- 17- Chien-Chun Chiou et al. Fulminant type 1 diabetes mellitus caused by drug hypersensitivity syndrome with human herpesvirus 6 infection. *J Am AcadDermatol*; 2006; 54 (2): S14-S17.
- 18- Aota N, Hirahara K, Kano Y, Fukuoka T, Yamada A, Shiohara T. Systemic lupus erythematosus presenting with Kikuchi-Fujimoto`s disease as a long-term sequel of drug-induced hypersensitivity syndrome. A possible role of Epstein-Barr virus reactivation. *Dermatology*; 2009; 218(3): 275-7.
- 19- Kano Y, Sakuma K, Shiohara T. Sclerodermoid graft-versus-host disease-like lesions occurring after drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol*; 2007; 156(5): 1083-4.
- 20- Kanetaka Y, Kano Y, Hirahara K, Kurata M, Shiohara T. Relationship between cytomegalovirus reactivation and dermatomyositis. *Eur J Dermatol*; 2011; 21(2): 248-53.
- 21- Sundar K, Jacques S, Gottlieb P, Villars R, Benito ME, Taylor DK, Spatz LA. Expression of the Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 (EBNA-1) in the mouse can elicit the production of anti-dsDNA and anti-Sm antibodies. *Journal of autoimmunity*; 2004; 23: 127-140.
- 22- James JA, Kaufman KM, Farris AD, Taylor-Albert E, Lehman TJA, Harley JB. An increased prevalence of Epstein Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*; 1997; 100: 3019-3026.
- 23- KukrejaA et al. Multiple immunoregulatory defects in type 1 diabetes. *J Clin Invest*; 2002; 109: 131-140.
- 24- Balandina A, Lecart S, Darteville P, Saoudi A, Berrih-Aknin. Functional defect of regulatory CD4CD25 T cells in the thymus of patientswith autoimmune myasthenia gravis. *Blood*; 2005; 105: 735-741.
- 25- Vigiuetta V, Baecher-Allan C, Weiner HL, Hafler DA. Loss of functional suppression by CD4CD25 regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J Exp Med*; 2004; 199: 971-979.