



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA LUÍSA ROSA GOUVEIA

*Lúpus eritematoso induzido por fármacos*

Artigo de revisão narrativa

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:  
PROFESSORA DOUTORA MARGARIDA GONÇALO

FEVEREIRO/2023



# ***Lúpus Eritematoso induzido por fármacos***

Artigo de revisão narrativa

**Autora:**

Ana Luísa Rosa Gouveia<sup>1,3</sup>

**Orientadora:**

Professora Doutora Maria Margarida Martins Gonçalo, MD, PhD<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

<sup>2</sup>Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Praceta Prof. Mota Pinto, 3000-075 Coimbra, Portugal

<sup>3</sup>analuisar.gouveia@gmail.com

<sup>4</sup>mmgoncalo@gmail.com



## Índice

Abreviaturas .....	6
Resumo .....	7
Abstract.....	8
Introdução.....	9
Material e métodos .....	11
Epidemiologia.....	12
Patogênese do Lúpus Eritematoso induzido por fármacos .....	13
Suscetibilidade genética e características individuais.....	14
Desregulação epigenética.....	15
Alterações na imunidade inata .....	16
Biotransformação do fármaco.....	17
Patogênese dos quadros de LE cutâneo induzido por fármacos (LECIF).....	18
Manifestações clínicas.....	19
Lúpus Eritematoso Sistêmico induzido por fármacos.....	19
Lúpus Eritematoso Cutâneo induzido por fármacos .....	20
Lúpus Eritematoso Cutâneo Subagudo induzido por fármacos .....	20
Lúpus Eritematoso Cutâneo Crônico induzido por fármacos .....	22
Características histológicas do lúpus eritematoso cutâneo induzido por fármacos .....	24
Achados laboratoriais.....	25
Auto-anticorpos.....	25
Anticorpos anti-histona.....	27
Diagnóstico de LEIF .....	29
Fármacos frequentemente implicados no LEIF .....	32
Lúpus Eritematoso induzido por anti-TNF $\alpha$ .....	35
Lúpus eritematoso induzido pela vacinação contra a COVID-19.....	39
Reversibilidade e tratamento de LEIF.....	41
Conclusão.....	44
Agradecimentos .....	45
Bibliografia .....	46
Anexos .....	50

### **Abreviaturas**

**AAHs** – anticorpos anti-histona

**AINEs** – anti-inflamatórios não esteroides

**ANAs** – anticorpos antinucleares

**ANCAs** - anticorpos anti citoplasma de neutrófilo

**Anti-dsDNA** – anticorpos anti-ácido desoxirribonucleico de cadeia dupla

**Anti-Sm** – anticorpos anti-Smith

**Anti-TNF $\alpha$**  – inibidores do fator de necrose tumoral alfa

**DMNT-1** – metiltransferase do ADN 1

**HLA** – antígeno leucocitário humano

**IBPs** – inibidores da bomba de prótons

**LE** – lúpus eritematoso

**LEC** - lúpus eritematoso cutâneo

**LECIF** - lúpus eritematoso cutâneo induzido por fármacos

**LEIF** – lúpus eritematoso induzido por fármacos

**LES** - lúpus eritematoso sistêmico

**LESIF** – lúpus eritematoso sistêmico induzido por fármacos

**MPO** – mieloperoxidase

**NETosis** – processo de formação de NETs

**NETs** – *neutrophil extracellular traps*

**TLRs** – receptores “*toll-like*”

**TNF $\alpha$**  - fator de necrose tumoral alfa

## **Resumo**

O lúpus eritematoso induzido por fármacos (LEIF) é uma doença autoimune com aparecimento inesperado após o tratamento com determinados fármacos. Clinicamente, esta doença é muito semelhante ao lúpus eritematoso idiopático, ainda que as suas manifestações sejam tipicamente mais leves. Adicionalmente, as alterações laboratoriais e histológicas das formas induzidas também não são significativamente diferentes dos quadros idiopáticos, tornando, por vezes, o diagnóstico da forma induzida por fármacos um desafio para os clínicos.

Esta entidade tem ganho cada vez mais relevância no contexto clínico e o número de fármacos associados a esta tem vindo a aumentar, principalmente devido ao aparecimento de novas terapias biológicas com forte ligação causal com o lúpus induzido por fármacos, como por exemplo os inibidores do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF $\alpha$ ). Contudo, ainda não existem critérios de diagnóstico universalmente aceites para a identificação desta doença e a informação acerca da sua patofisiologia ainda é algo escassa, o que torna difícil de prever os fármacos mais prováveis de a causar antes que haja número suficiente de relatos para estabelecer uma ligação. Além disso, apesar de já terem sido propostos alguns fatores de risco que tornam certos indivíduos mais suscetíveis ao desenvolvimento do quadro, estes ainda não estão completamente esclarecidos.

No entanto, face à possibilidade de reversão do quadro através da suspensão do fármaco ofensor, o alerta para a eventual presença desta doença é de extrema importância e deve estar presente no diagnóstico diferencial dos clínicos que abordam doentes com manifestações lúpicas, nomeadamente cutâneas, e que iniciaram novos fármacos.

Nesta revisão far-se-á uma sistematização do conhecimento atual acerca desta entidade, em termos de patofisiologia, manifestações clínicas, histológicas e laboratoriais, diagnóstico e tratamento, assim como os fármacos mais comumente implicados. Adicionalmente, apresenta-se um resumo das associações mais recentemente reportadas.

## **Palavras-chave**

Lúpus eritematoso induzido por fármacos; Lúpus eritematoso cutâneo; Lúpus eritematoso cutâneo subagudo; Lúpus eritematoso cutâneo crónico; anti-TNF $\alpha$

## **Abstract**

Drug-induced lupus erythematosus (DILE) is an autoimmune disease with unexpected onset after treatment with certain drugs. Clinically, this disease is very similar to idiopathic lupus erythematosus, although its manifestations are typically milder. Additionally, the laboratory and histological changes of the induced forms are also not significantly different from idiopathic conditions, sometimes making the diagnosis of the drug-induced form a challenge for clinicians.

This entity has been gaining relevance in the clinical setting and the number of drugs associated with it has been increasing, mainly due to the emergence of new biological therapies with a strong causal link with drug-induced lupus, such as tumor necrosis factor-alpha inhibitors (anti-TNF $\alpha$ ). However, there are still no universally accepted diagnostic criteria to identify this disease, and information about its pathophysiology is still somewhat scarce, making it difficult to predict the drugs that most likely cause it before there are enough reports to establish a link. In addition, although some risk factors have been proposed that make certain individuals more susceptible to developing the condition, these are not yet fully understood.

However, given the possibility of reversal of the condition by discontinuing the offending drug, it is extremely important to be aware of the possible presence of this disease, and it should be part of the differential diagnosis of clinicians who approach patients with lupus manifestations, particularly cutaneous manifestations, and who have started new drugs.

This review will systematize the current knowledge about this entity, in terms of pathophysiology, clinical, histological and laboratory manifestations, diagnosis and treatment, as well as the most commonly implicated drugs. Additionally, a summary of the most recently reported associations is presented.

## **Key-words**

Drug-induced lupus erythematosus; Cutaneous lupus erythematosus; Subacute cutaneous lupus erythematosus; Chronic cutaneous lupus erythematosus; anti-TNF $\alpha$



## Introdução

O lúpus eritematoso induzido por fármacos (LEIF) é um fenómeno autoimune (1) que pode atingir a pele e/ou múltiplos sistemas do organismo em simultâneo, com um fenótipo tipicamente semelhante ao do lúpus eritematoso idiopático, mas que, por norma, se apresenta sob a forma de um quadro clínico mais leve e com menos complicações major (2). Ocorre após exposição crónica a um determinado fármaco (normalmente, durante meses ou anos) e tende a resolver após a descontinuação do mesmo (2).

Esta entidade tem ganho cada vez mais relevância na prática clínica, devido ao aumento da sua incidência, representando, hoje em dia, aproximadamente 15% de todos as causas de lúpus eritematoso (3).

O LEIF foi identificado pela primeira vez em 1945 após tratamentos com sulfadiazina e com manifestações sob a forma de lúpus eritematoso (LE) sistémico. No entanto, inicialmente, esta reação foi considerada como um caso de hipersensibilidade (4). Em 1985, a hidroclorotiazida foi reportada por induzir lúpus eritematoso cutâneo subagudo o que correspondeu também à primeira vez que este subtipo de LEIF foi identificado (4).

Tal como no lúpus eritematoso idiopático, o LEIF pode ser classificado em lúpus eritematoso sistémico (LES) induzido por fármacos, lúpus eritematoso cutâneo (LEC) subagudo induzido por fármacos e lúpus eritematoso cutâneo crónico induzido por fármacos. Estas duas últimas formas podem ser generalizadas ao termo LE cutâneo induzido por fármacos (LECIF) (4). O diagnóstico diferencial entre estas entidades e casos de lúpus eritematoso idiopático, pode, por vezes, apresentar-se como um desafio uma vez que estas são serológica, histopatológica e clinicamente idênticas (5). No entanto, tendem a diferir na extensão em que envolvem os diferentes órgãos e sistemas e na sua evolução clínica (2).

Os fármacos em questão tanto podem “desmascarar” um LE clinicamente silencioso, induzir exacerbações de LE num doente já diagnosticado (como já foi relatado com o abatacept, por exemplo (6)) ou desencadear uma síndrome “*lupus-like*” (sendo este último caso o mais frequente) (2). Assim sendo, em certos casos, o LEIF pode ser considerado como um “gatilho ambiental” num doente geneticamente suscetível (1).

No âmbito da dermatologia, torna-se importante reconhecer as lesões cutâneas e associá-las à presença de LEIF. A dificuldade em diagnosticar esta entidade associada ao pouco alerta dos clínicos, à falta de conhecimento validado acerca da patofisiologia da doença e à constante atualização dos fármacos associados a este quadro, justificam a necessidade de revisões narrativas atualizadas acerca de novas associações reportadas e de novas descobertas acerca do tema.

Tendo isto por base, o objetivo desta revisão é alertar para a relevância de uma identificação atempada de quadros de LEIF, face à importância da suspensão do fármaco responsável no sucesso terapêutico, sistematizando o conhecimento atual acerca da patofisiologia e manifestações clínicas e serológicas da doença. Adicionalmente, apresenta-se um resumo dos fármacos mais recentemente implicados na indução deste quadro.

## **Material e métodos**

Para a elaboração deste trabalho de revisão foram consultados artigos científicos originais, artigos de revisão e relatos de casos clínicos publicados nos últimos 5 anos e disponíveis na plataforma PubMed. Para a pesquisa foram utilizados os termos “*drug-induced lupus*”.

Foram analisados 158 artigos e selecionados 75 de acordo com a sua relevância. Foram ainda consultados alguns artigos retirados das referências dos anteriores e outros mais específicos sobre certos temas, retirados também da plataforma PubMed, de forma a esclarecer melhor certos tópicos.

## **Epidemiologia**

A epidemiologia do LEIF difere da do LE idiopático em diversos aspetos. A sua incidência varia consoante a população de doentes considerada, dependendo muito da idade média, da doença de base e, principalmente, dos fármacos usados no tratamento dessas doenças. Assim sendo, esta incidência acaba por ser difícil de calcular e tende a refletir a população a receber determinado tratamento (2). Numa população de doentes mais idosos, que, conseqüentemente, estão expostos a maior número de fármacos e a terapêuticas mais prolongadas, a incidência é, tal como expectável, maior (2).

A idade em que a incidência é maior, encontra-se entre os 55-60 anos (7) e estudos mostraram que, LEIF representa aproximadamente 15% de todos os casos de LE (3). Além disso, apresenta-se maioritariamente no sexo feminino, ainda que esta diferença relativamente ao sexo masculino seja menor do que no LE idiopático (8). É ainda mais comum na raça caucasiana (1).

Já existem casos de LEIF em idade pediátrica, ainda que sejam raros. Estes foram relatados em doentes em tratamento com infliximab, carbamazepina (4) e ácido valproico (9). Este facto alerta para a importância de tentar reconhecer esta entidade também em doentes pediátricos que apresentem sintomas compatíveis com LE e que estejam sujeitos a terapêuticas de longa duração com fármacos possivelmente indutores da doença.

## **Patogénese do Lúpus Eritematoso induzido por fármacos**

A patogénese do LEIF permanece ainda pouco esclarecida. O facto de diversos fármacos com estruturas químicas distintas poderem estar associados a LEIF contribui para a hipótese de estarem envolvidos múltiplos mecanismos que, em alguns casos, até podem coexistir (2). Admite-se que o fármaco pode, de alguma forma, induzir uma resposta autoimune que, num indivíduo suscetível, vai conduzir ao desenvolvimento de doença. Face à rápida melhoria clínica após suspensão do tratamento com o fármaco considerado causador do quadro, supõe-se que esta resposta autoimune corresponde a uma alteração transitória da tolerância imunológica e não uma afetação significativa desta como acontece no LE idiopático (2).

O LEIF, apesar de poder parecer uma reação clássica de hipersensibilidade, difere destas, primeiramente, pelo tempo que os sintomas demoram a aparecer. Uma vez que não está associada a memória de exposição prévia, os sintomas não são tão precoces como nas reações de hipersensibilidade, podendo levar meses ou até anos a surgir (1). Além disso, no caso do LEIF, existe uma correlação entre a dose de fármaco acumulada e o desenvolvimento desta entidade (1) e não existem anticorpos e células T específicas contra os fármacos ofensores (9). Adicionalmente, a recorrência dos sintomas apenas vários dias após reexposição ao fármaco mostra que não houve sensibilização imune ao mesmo, o que se traduziria num encurtamento significativo do tempo de latência até ao aparecimento das manifestações (9).

Supõe-se que o risco de um determinado fármaco induzir LEIF está relacionado com a sua capacidade em provocar alterações em certas populações celulares, sendo o risco tanto maior quanto maior o número de alterações causadas. É assim compreensível que a procainamida e a hidralazina sejam dois dos fármacos mais frequentemente associados a LEIF, uma vez que ambos induzem não só alterações no sistema imune inato como também no sistema imune adaptativo (2).

A relação entre os fármacos, o tipo específico de LE que induzem e a forma como um fármaco pode induzir ora um quadro de LES, ora um quadro de LEC, ainda não está totalmente esclarecida (7). Uma melhor compreensão deste tema poderá ter importantes implicações no tratamento da doença (10).

Dos vários mecanismos que, sinergicamente, parecem estar na base de um quadro de LEIF, destacam-se três: suscetibilidade genética, biotransformação do fármaco e desregulação epigenética (4).

### **Suscetibilidade genética e características individuais**

Dos mecanismos já propostos como potenciais fatores de risco para LEIF, a suscetibilidade genética merece especial atenção (4), uma vez que apenas uma minoria dos indivíduos expostos a fármacos potencialmente causadores de LEIF, desenvolve auto-anticorpos e, destes, nem todos desenvolvem doença clinicamente evidente (2).

Os alelos dos antígenos leucocitários humanos (HLA) DR2, DR3, DR4 (2) e HLA-B8 (3) foram associados a um risco aumentado para LEIF induzido pela minociclina, terbinafina e hidralazina (2). Além disso, o alelo nulo do fator do complemento C4, foi também implicado, embora de forma não consistente, como um fator de risco para LEIF (2). Doentes com deficiência hereditária do complemento, com níveis baixos de C2 ou C4 também foram referenciados como mais suscetíveis de desenvolver a doença (1). Também foi colocada a hipótese da associação entre LES induzido e deficiência seletiva de imunoglobulina A (IgA), a imunodeficiência primária mais frequente (caso da tabela presente no anexo 1), (11), e associada a haplótipos HLA comuns ao LEIF (HLA-B8 e DR3). Se se comprovar que a presença de deficiência seletiva em IgA configura realmente um fator de risco para LEIF, o doseamento da IgA sérica poderá representar uma maneira de rastrear doentes em risco (11).

Em relação a outras características individuais de cada doente, o fenótipo de acetilação merece especial atenção. Alguns fármacos indutores de LEIF, tais como a procainamida e a hidralazina, são metabolizados por acetilação através da enzima N-acetiltransferase (4), pelo que indivíduos acetiladores lentos (com deficiência congênita de N-acetiltransferase (1)) poderão ter um risco mais elevado de desenvolver LEIF por acumulação de metabolitos indutores de anticorpos após exposição aos fármacos (2). No entanto, para igual concentração sérica de procainamida o risco de desenvolver LEIF é semelhante para acetiladores rápidos e lentos (4). No caso da isoniazida, apesar de este fármaco também ser metabolizado por acetilação, este facto parece ter uma relevância menor (4).

Muitos doentes que desenvolvem LEC induzido têm auto-anticorpos positivos antes da introdução do fármaco, sugerindo que, à partida, já estariam em maior risco de

desenvolver doença (10). Este facto suporta a hipótese de uma patogénese multifatorial do LE onde a exposição a um destes fármacos induz doença em doentes já predispostos (10). A razão pela qual estes auto-anticorpos podem estar presentes, sem que haja doença clinicamente evidente e como é que os fármacos mudam o estado de doença destes indivíduos, ainda não está completamente esclarecida (10).

Outros estudos sugeriram ainda que a presença de história familiar de LES (12) ou de LEIF também pode ser considerado um fator de risco, tal como relatado em associação à terbinafina (anexo 1), (3). Existem também casos de doentes com história pessoal de outra doença do tecido conjuntivo que depois desenvolveram LECIF (anexo 2), (13).

### **Desregulação epigenética**

Os fármacos biotransformados e alguns dos seus metabolitos são responsáveis por alterar as propriedades epigenéticas das células B e T, levando à formação de células autorreativas que podem induzir LEIF (4).

Tanto a hidralazina como a procainamida mostraram ser capazes de inibir a metilação do ADN nas células T, ao interferirem com o normal funcionamento da metiltransferase do DNA (DMNT-1) (4). Uma vez que a metilação do ADN é um mecanismo importante de regulação da expressão génica, ao condicionarem hipometilação do ADN das células T (por diminuição da ação da DMNT-1), estes fármacos alteram os perfis de expressão génica, levando à transcrição de genes que, em condições normais, estão silenciados, alterando consequentemente a função das células T (8). Deste processo resulta ainda um aumento da expressão do antigénio associado à função linfocitária 1 (LFA-1) (4). Esta molécula de adesão, por norma, tem funções de estabilização da interação das células T com as células apresentadoras de antigénios, mas quando aumentada, leva a um aumento da reatividade das células T e perda da tolerância periférica (4). Estas células autorreativas mostraram ser capazes de induzir quadros *lupus-like* em modelos murinos (4). Este processo também poderá estar presente na patogénese do LES idiopático (2).

Adicionalmente, metabolitos reativos da procainamida mostraram interferir com a tolerância central das células T levando à produção de células T autorreativas que, possivelmente, contribuem para a geração da autoimunidade. A hidralazina também mostrou ser capaz de interferir com a tolerância central, mas, neste caso, das células B

levando à formação de anticorpos H2A-H2B-DNA (anticorpos contra o complexo que as subunidades H2A-H2B das histonas formam com o ADN) (4).

## **Alterações na imunidade inata**

### ***Inibição da via clássica do complemento***

A inibição da via clássica do complemento também já foi relatada como um fator que contribui para a patogênese da doença no caso de fármacos, como a hidralazina, a penicilamina, a isoniazida e os produtos metabólicos da procainamida (4). Estes podem inibir a ligação covalente do fator do complemento C4 (via clássica), o que aumenta a concentração de imunocomplexos em circulação por diminuição da sua depuração (4).

### ***Neutrophil extracellular traps (NETs)***

A descoberta das *neutrophil extracellular traps* (NETs), formadas pelos neutrófilos aquando da sua morte em resposta a certos estímulos, despertou interesse acerca do papel da imunidade inata na patogênese das doenças autoimunes (2). Durante a apoptose dos neutrófilos, há extrusão de uma “rede” constituída por ADN nuclear e proteínas citosólicas (2). Em condições fisiológicas, este mecanismo tem um papel de elevada importância na defesa do hospedeiro. Contudo, o aumento da formação de NETs (NETosis) e/ou diminuição da sua clearance, já foi associado a diferentes doenças autoimunes, estando também associado à patogênese do LEIF (2). As NETs funcionam como uma fonte de material nuclear rica em auto-antígenos e proteínas granulares, que podem induzir a formação de auto-anticorpos ou de células T autorreativas que causam reações de autoimunidade (4). Além disso, estas podem causar toxicidade direta nos tecidos do hospedeiro, especialmente nos vasos sanguíneos (2).

A hidralazina mostrou promover a NETosis através do aumento do influxo de cálcio nas células, o que ativa a peptidilarginina deiminase 4 (PAD4). Esta é uma enzima dependente do cálcio que medeia a descondensação da cromatina nos neutrófilos contribuindo assim para a formação de NETs (14). A procainamida, por ativação dos recetores muscarínicos dos neutrófilos já foi também associada à formação destas redes (4). No entanto, nem todos os fármacos possivelmente indutores de LEIF levam à formação de NETs. A minociclina e a clozapina, por exemplo, não foram ainda associados à indução destas redes (2).

Tal como referido, interferências no normal funcionamento das NETs tanto podem resultar do aumento da NETosis (forma de atuação da procainamida e hidralazina) como



na diminuição da sua degradação. No caso do propiutiuracilo, este pode interferir com ambos os mecanismos (2).

As proteínas encontradas nas NETs dependem do fármaco que potenciou a NETosis e o conteúdo da rede tipicamente inclui alguns dos alvos antigénicos dos anticorpos associados ao LE, nomeadamente fragmentos nucleares (2).

### ***Defeitos da apoptose***

Outros mecanismos incluem a capacidade da quinidina e da procainamida inibirem a remoção de células apoptóticas pelos macrófagos, fazendo com que um maior número de antígenos *self* permaneça por mais tempo em circulação, o que pode potenciar a formação de auto-anticorpos (4).

### **Biotransformação do fármaco**

O processo de biotransformação de um fármaco, pode, por várias razões, despoletar uma resposta imune induzindo um quadro de LEIF. Alguns destes processos podem levar a alterações na imunidade adaptativa, como é o caso dos quadros causados pela procainamida. A sua oxidação por neutrófilos ativados com produção subsequente de hidroxilamina (PAHA, um metabolito tóxico), quando associada à mieloperoxidase (MPO) (enzima presentes nos neutrófilos), cria um contexto de citotoxicidade para o organismo (4). Ou seja, a transformação metabólica do fármaco em metabolitos reativos com atividade biológica diferente, pode estar na génese do LEIF (7). Por outro lado, o próprio fármaco pode condicionar um ambiente citotóxico, como é o caso da hidralazina que tende a acumular-se nos grânulos neutrofilicos intracitoplasmáticos e a ligar-se à MPO, libertando produtos citotóxicos e de morte celular (14, 15). Esta citotoxicidade requer, portanto, a ação da MPO tendo-se demonstrado que a capacidade de um fármaco induzir LE *in vivo* está relacionada com a sua capacidade de servir de substrato da MPO *in vitro* (7).

Dado o tempo de intervalo entre a exposição ao fármaco e o aparecimento de anomalias clínicas e serológicas, postula-se que o processo de biotransformação do fármaco em metabolitos reativos, e não o fármaco em si, é que seja o responsável pelo início da autoimunidade (1).

Existem ainda outros fármacos de elevado peso molecular (1) que sofrem processos de biotransformação semelhantes com produção de metabolitos reativos, tais como a hidralazina, quinidina, fenitoína, sulfona, penicilamina e clorpromazina (4).

Por outro lado, fármacos em pequenas moléculas podem funcionar como haptenos e ligar-se a macromoléculas despoletando uma resposta imune com ativação de linfócitos T e B autorreativos, por exemplo por mimetismo antigénico (4).

### **Patogénese dos quadros de LE cutâneo induzido por fármacos (LECIF)**

À semelhança dos quadros de LES induzido, acredita-se que o mecanismo de indução da doença cutânea seja multifatorial. No entanto, uma vez que a maioria dos estudos desenvolvidos até hoje se focaram em desvendar a patogénese do LES, ainda não é certo se as mesmas teorias podem também estar implicadas na patogénese de LECIF. A exceção é a formação de NETs que se sabe estarem envolvidas na patogénese de ambos os quadros (16).

Foi sugerido que os fármacos podem causar fotossensibilidade que pode desencadear um quadro de LEC em certos indivíduos (5, 17). Esta hipótese baseia-se no facto de alguns dos medicamentos conhecidos como possíveis causadores de LECIF serem também indutores de fotossensibilidade, tais como a hidroclorotiazida, a terbinafina e o etarnecept (5) e no facto de muitos dos doentes já terem alguns marcadores serológicos de lúpus antes da exposição aos fármacos (17). Este estado de fotossensibilidade pode induzir lesões de LEC subagudo segundo uma resposta isomórfica (fenómeno de Koebner) (5).

Adicionalmente, tal como no LEC subagudo idiopático supõe-se que os fármacos fotossensíveis aumentam a expressão de Ro/SSA à superfície dos queratinócitos com consequente aumento da produção de anticorpos anti-Ro/SSA (18). Os anticorpos anti-Ro/SSA estão associados ao desenvolvimento de citotoxicidade ceratinocitária e fotossensibilidade cutânea no LE, sobretudo na forma subaguda, através da ligação destes autoanticorpos às moléculas Ro/SSA expressas na superfície dos queratinócitos estimulados pela luz ultravioleta (7). Este mecanismo já foi proposto, pelo menos, para a hidroclorotiazida (7).

Em relação aos agentes quimioterápicos, acredita-se que haja indução de LEC crónico através da apoptose das células, que leva à libertação de alguns nucleósidos que vão atuar como antigénios alvo criando-se um ambiente propício á indução de uma resposta autoimune (13).

## **Manifestações clínicas**

Como referido anteriormente, tendo em conta as manifestações clínicas da doença e também as alterações laboratoriais, o LEIF pode ser classificado em LES, LEC subagudo e LEC crónico. O quadro clínico característico destas entidades pode ser muito heterogéneo e depende do agente que o causou sendo que, por norma, a sua apresentação e envolvimento orgânico é menos grave do que a observada no LE idiopático, o que acaba por ter implicações no tratamento de cada caso (2).

O tempo desde o início da toma do fármaco até ao início das manifestações lúpicas é muito variável de fármaco para fármaco, ocorrendo, normalmente, após meses a anos de exposição (2). Alguns casos com tempo de latência mais longo são os diuréticos tiazídicos cujo período pode variar entre 6 meses a 5 anos e os antiépiléticos e bloqueadores dos canais de cálcio (3 a 6 anos) (7). Por outro lado, com outros agentes como, por exemplo, alguns fármacos usados em oncologia, os sintomas podem ter um início muito mais precoce aparecendo, de forma mais abrupta, no período de dias após exposição (7). Adicionalmente, o período de latência pode ser menor (dias ou semanas) se o medicamento estiver a ser reintroduzido (19).

## **Lúpus Eritematoso Sistémico induzido por fármacos**

O lúpus eritematoso sistémico induzido por fármacos (LESIF) é caracterizado por afeção de múltiplos órgãos e sistemas.

Comparativamente com a população de doentes com LES idiopático, Guicciardi *et al.* relatou que os doentes com LESIF são consideravelmente mais velhos e têm mais manifestações sistémicas, o que, provavelmente, está relacionado com a idade avançada em que a doença ocorre e a consequente presença de maior número de comorbilidades às quais se associa a toma de mais medicação (20).

Esta entidade pode cursar com sintomas constitucionais como febre, perda de peso, anorexia e fadiga (1) e sintomas como artralgia/artrite, mialgia e serosite (que se pode manifestar como pleurite e pericardite e, menos comumente como peritonite e mediastinite (14)). A artrite, a serosite e a pleurite associada a pericardite estão mais comumente associadas com a procainamida (2).

Este quadro pode, simultaneamente, incluir manifestações cutâneas (21). No entanto, enquanto que mais de 70% dos doentes com LES idiopático apresentam exantema, no caso induzido por fármacos os números são menores. Por exemplo, nos quadros

induzidos pela hidralazina, manifestações cutâneas estão presentes em apenas 25% dos casos e, no caso da procainamida, em menos de 5% (22). Excepcionalmente, nos casos induzidos por inibidores do fator de necrose tumoral  $\alpha$  (anti-TNF $\alpha$ ), a pele é envolvida em >80% dos casos (2). Ainda, o “rash” malar típico do LES idiopático é raro (2).

Manifestações relacionadas com o sistema nervoso central, renal, gastrointestinal e hematológico são raras (3) e também menos frequentes do que no LES idiopático (2), exceto com alguns fármacos, como por exemplo a quinidina em que o envolvimento neurológico atinge os 30% (23). Existem também relatos de síndromes semelhantes a nefrite lúpica induzidos após exposição a hidralazina (anexo 1), (24, 25, 26), sulfassalazina, penicilamina, anti-TNF $\alpha$  (anexo 1), (27, 28), propiltiouracil, apixabano (anexo 1), (27, 28) e ainda a agentes fitoterápicos (devido aos seus ácidos naturais que são nefrotóxicos) (anexo 1), (29).

O desenvolvimento de pneumonite apesar de também ser raro, já foi reportado associado a minociclina, quinidina (2) e isoniazida (anexo 1), (30). Adicionalmente, o lúpus induzido pela minociclina já foi associado a uma alta frequência de alterações hepáticas como a hepatite autoimune (8).

Ocasionalmente, também se pode encontrar síndrome seca (2) e fenómeno de Raynaud ((anexo 1), (11) e anexo 2, (31)). A hidralazina também já foi associada a um quadro de vasculite por anticorpos anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA) (anexo 1), (26).

Ainda não é certo se as diferenças fenotípicas encontradas entre LESIF e LES idiopático são unicamente da responsabilidade dos fármacos ou se são também influenciadas pela idade dos doentes que, tal como referido, é tipicamente mais avançada (2). No entanto, é claro que as manifestações apresentadas são relativamente específicas do fármaco ofensor (8).

### **Lúpus Eritematoso Cutâneo induzido por fármacos**

As lesões cutâneas no LEIF podem apresentar-se sob uma forma não específica ou então assumindo o padrão de LEC subagudo ou LEC crónico (2).

### ***Lúpus Eritematoso Cutâneo Subagudo induzido por fármacos***

O LEC subagudo é o subtipo mais comum de LEIF, correspondendo a 70-80% dos casos (7). Ocorre maioritariamente em mulheres mais velhas e cursa frequentemente com fotossensibilidade (7). O tempo médio de aparecimento das manifestações tende

a variar de 3 dias a 10 anos sendo que o tempo até resolução destas após suspensão do fármaco ofensor é, tipicamente, menor, podendo oscilar entre 1 semana e 1 ano (32).

As características cutâneas nestes casos são muito semelhantes às do LEC clássico e segundo Guicciardi *et al.* não existem diferenças significativas (20). Consistem em lesões eritematosas, anulares, papuloescamosas, com distribuição principalmente em áreas fotoexpostas sendo que, por norma, não evoluem de forma cicatricial (7) (Figuras 1 e 2). Contudo, apesar de terem predileção por áreas fotoexpostas, também já foram relatadas em áreas mais protegidas (33) pelo que uma distribuição mais atípica (como, por exemplo, nos membros inferiores) deve levantar a suspeita de se tratar de um LEC subagudo induzido e não idiopático (34). Além disso, doentes com LEC subagudo apresentam, mais frequentemente, lesões bolhosas, lesões em alvo, manifestações vasculíticas (18), de púrpura e eritema nodoso (22). Assim, as características do LEC subagudo induzido que o podem distinguir da forma idiopática, incluem o início mais tardio da doença, a presença de lesões com uma distribuição mais disseminada e com apresentação mais atípica (6).

Tendo em conta a morfologia das lesões cutâneas, o LEC subagudo, faz diagnóstico diferencial com outros quadros que apresentam lesões cutâneas eritematosas anulares como casos de eritema anular centrífugo e *tinea corporis* (34).

A distinção entre LEC subagudo e uma reação de “*photo-recall*”, é também importante. “*Photo-recall*” é uma erupção induzida por um fármaco que se desenvolve numa área anteriormente atingida por uma queimadura solar e caracteriza-se por um eritema vermelho brilhante, confluyente e bem demarcado. No entanto, nestes casos, a erupção tende a aparecer 1 a 8 dias após a administração do fármaco (13). Esta pode ser tratada com corticosteroides tópicos ou sistémicos, medidas de proteção solar e suspensão do fármaco (13). Uma análise serológica para procura de anticorpos específicos do LE pode contribuir para o diagnóstico diferencial entre as duas entidades (13).

Além dos casos em que o LEC subagudo induzido por fármacos se desenvolve em indivíduos geneticamente suscetíveis, mas sem qualquer história pessoal de LE, na literatura existem relatos do seu aparecimento em doentes com um diagnóstico prévio de LES (anexo 2), (5). O diagnóstico nestes casos torna-se ainda mais desafiante, uma vez que, nestes doentes, as serologias poderão ser positivas *ad initium* (5) e uma

mudança no fenótipo da doença poderá fazer suspeitar do papel patogénico do fármaco neste quadro.



**Figura 1** – lúpus eritematoso cutâneo subagudo induzido pela isoniazida (Coleção de Dermatologia, CHUC)

**Figura 2** - lúpus eritematoso cutâneo subagudo induzido pela terbinafina em doente com história prévia de anticorpos anti-Ro (Coleção de Dermatologia, CHUC)

### ***Lúpus Eritematoso Cutâneo Crónico induzido por fármacos***

Por outro lado, o LEC crónico, apesar de corresponder a 80% dos subtipos de LE idiopático, é muito raramente induzido por drogas (7), correspondendo ao subtipo menos frequente de LEIF (33).

Segundo Brehon *et al.*, o LEC crónico induzido ocorre maioritariamente em mulheres, numa idade que ronda os 40 anos (35). Esta entidade está mais associada a agentes como o 5-fluorouracil e anti-TNF $\alpha$  (7). Comparativamente com o fenótipo subagudo e o sistémico, esta entidade tende a ter um início mais lento (meses a anos) e resolve ao longo de meses (33).

Clinicamente, caracteriza-se por placas eritematosas, bem delimitadas e em forma de moeda, cobertas por uma escama aderente que se estende até aos folículos pilosos dilatados (7). Frequentemente, expande-se com eritema e hiperpigmentação na periferia deixando uma cicatriz central atrófica e hipopigmentada (7). Semelhantemente ao LEC subagudo, estas lesões também se encontram mais em áreas fotoexpostas (33) (Figura 3). Estas lesões cutâneas discoides podem também associar-se aos outros subtipos de LE embora mais raramente (4).

*Lupus tumidus* induzido por fármacos também já foi descrito e é uma forma de LEC crónico caracterizada por induração e eritema, mas sem descamação ou “*plugging*”

*folicular*” e com a presença pontual de lesões edematosas (2). Existem ainda relatos de casos de lúpus do tipo “*chilblain*” (2).



**Figura 3** - lúpus eritematoso cutâneo crônico induzido pela hidroclortiazida (Coleção de Dermatologia, CHUC)

## **Características histológicas do lúpus eritematoso cutâneo induzido por fármacos**

Histologicamente, o LEC apresenta-se como dermatite de interface com infiltrado liquenoide (7). Já foram postuladas várias diferenças entre a histologia da forma idiopática do LEC e a forma induzida por drogas, no entanto, os estudos não são concordantes.

Ambas as formas (idiopática e induzida por fármacos) estão associadas a vacuolização focal da camada basal da epiderme, infiltrado linfocítico perivascular e perianexial na derme, atrofia e edema epidérmico, queratinócitos apoptóticos e/ou obstrução folicular (18). Imunologicamente, ambas podem mostrar deposição granular de IgM, IgG e C3 na junção dermo-epidérmica (18), ainda que estes depósitos nem sempre se encontrem presentes (13).

Guicciardi *et al.* mostrou que o LEC subagudo induzido por fármacos está mais associado a vasculite leucocitoclástica do que a forma idiopática (20). Além disso, a forma induzida parece apresentar menor deposição de mucina e também menor positividade na imunofluorescência direta para depósitos granulares de imunoglobulina M e C3 na zona da membrana basal do que a forma idiopática (20). Guicciardi *et al.* postulou ainda que não existem diferenças significativas no número médio de eosinófilos, liquefação das células da camada basal, necrose de queratinócitos e profundidade e padrão do infiltrado inflamatório (20). Hillesheim *et al.* apoia Guicciardi *et al.* no que diz respeito à eosinofilia tecidual e periférica não ser passível de ser usada como um critério de distinção das entidades, contudo, afirma que a deposição de mucina presente em ambas as formas não é significativamente diferente (7).

Em algumas situações com curso mais arrastado, podem-se encontrar algumas alterações inespecíficas como infiltrados inflamatórios de células mononucleares na derme superior, com alterações epidérmicas pouco notórias (34).

Para o estudo histológico e determinação de padrões de imunofluorescência das lesões cutâneas, por norma, usam-se biópsias de pele de áreas fotoexpostas que, em comparação com o uso de áreas não expostas ao sol, diminui o número de falsos negativos (34).



## **Achados laboratoriais**

Em termos de parâmetros inflamatórios, a alteração laboratorial mais comumente encontrada nas formas de LESIF é elevação da velocidade de sedimentação, que ocorre em até 80% dos doentes (8). A proteína C reativa tende a ter valores normais, com exceção do LE induzido pela quinidina (elevada em 89% dos casos) (8).

As alterações orgânicas, tais como no sistema hematológico raramente são encontradas em casos de LEIF apesar de, tipicamente, se encontrarem presentes no LES idiopático. Estas incluem anemia, que está presente em <45% dos casos (1), leucopenia e trombocitopenia (2). Apesar de rara, a trombocitopenia foi relatada em 47% dos casos de LE induzido pela quinidina (8). Pancitopenia já foi relatada associada à hidralazina (anexo 1), (36). Quando há afeção renal pode ainda encontrar-se aumento dos níveis de creatinina, hematúria e proteinúria (25).

Além destas alterações, o teste de Coombs encontra-se positivo em <30% e níveis baixos de complemento são raros (1), exceto em algumas formas induzidas pela quinidina em que em que níveis baixos de C3 e/ou C4 podem ocorrer em até 1/3 dos casos (2).

## **Auto-anticorpos**

A imunofluorescência direta é uma técnica de diagnóstico utilizada em doenças autoimunes para a identificação de auto-anticorpos através de um anticorpo marcado que se vai ligar a moléculas alvo, sinalizando-as. O padrão mais frequentemente encontrado nesta técnica é o homogéneo, mas todos podem estar presentes (difuso, pontilhado ou nucleolar) (37). Casos com padrão pontilhado já foram associados tanto a LES (anexo 1), (38) como a LEC subagudo (anexo 2), (18, 32, 39).

Em termos de autoimunidade, a marca de LEIF é a presença de anticorpos anti-histona (AAHs) em até 95% dos casos das formas sistémicas (10), sendo assim um marcador imunológico muito característico desta forma (1). Além destes, a positividade para anticorpos antinucleares (ANAs) no geral é considerada muito importante para o diagnóstico (2). No entanto, o facto de um doente ter ANAs negativos não deve excluir a doença, principalmente se o doente tiver outros auto-anticorpos associados a LE (19). O facto de os AAHs estarem mais associados ao LESIF (que habitualmente tem poucas manifestações cutâneas (10)) e menos às formas de LEC, reforça a importância de não usar a sua ausência como forma de excluir o diagnóstico de LEIF. A presença destes anticorpos também não é sinónimo de doença clinicamente evidente. Por exemplo, no caso da isoniazida, anticorpos ANAs desenvolvem-se em 25% dos doentes tratados

com doses de pelo menos 300mg/dia durante 6 meses a 2 anos, mas apenas 1% destes desenvolve manifestações clínicas (48).

Ainda que raros, os anticorpos anti-ácido desoxirribonucleico de cadeia dupla (anti-dsDNA) já foram identificados em alguns casos, principalmente os induzidos por anti-TNF $\alpha$  (1). Ou seja, o padrão de auto-anticorpos identificado pode, frequentemente, estar relacionado com o fármaco ofensor (2).

No LESIF existe, portanto, uma elevada prevalência de anticorpos anti-histona com presença rara de anti-dsDNA, o que contrasta fortemente com o LES idiopático (1).

Os anticorpos anti-Smith (anti-Sm) são quase exclusivos do LES idiopático e encontram-se em <5% dos casos de LEIF (1), mas foram recentemente descritos em 6 casos de LES induzido (1, 28, 38, 40, 41, 42), 1 caso de LEC subagudo induzido (43) e 1 de LEC crónico induzido (35)). Anticorpos anti-fosfolípídeo como o anticoagulante lúpico também foram encontrados em alguns casos de LEIF (14). No entanto, face à sua baixa prevalência nesta entidade, pode-se supor que, nestes casos, o fármaco poderá estar apenas a desmascarar um LES idiopático como no caso publicado por Sieiro Santos *et al.* (anexo 1), (44). O anticorpo anti-cardiolipina também já foi relatado em casos associados à hidralazina, procainamida e minociclina (8) e ainda ao metimazol, apixabano, infliximab (anexo 1), (11, 28, 44).

Em doentes com LE induzido por minociclina e propiutiuracilo, foi ainda identificada a presença de ANCA's (2). Os anticorpos anti-proteinase-3 e anti-mieloperoxidase foram também documentadas por acompanhar LEIF, especialmente em doentes com vasculite renal e pulmonar (anexo 1), (15, 26, 45).

No caso de LEC subagudo induzido, pode ainda existir positividade para outros auto-anticorpos, tais como anti-SSA/Ro (presentes em >90% destes doentes) e, mais raramente, anti-SSB/La (em <50% dos casos (7)) (2). No entanto, a prevalência destes anticorpos no LEC subagudo não é significativamente diferente da sua presença nos casos idiopáticos pelo que não são fatores passíveis de serem usados no seu diagnóstico diferencial (7) e não podem ser considerados patognomónicos da doença (33). Tendo em conta que os anticorpos anti-SSA e anti-SSB estão também ligados à síndrome de Sjögren, alguns doentes podem apresentar características clínicas das duas doenças (32). Nesta variante do LE, 60-80% dos casos apresentam ANAs positivos (32) e os AAHs raramente são encontrados (46).

Numa revisão que incluiu 19 casos de LEC crónico induzido relacionados com agentes 5-FU, nenhum apresentou anticorpos anti-SSA e anti-SSB, mas ANAs estavam

presentes em 71% dos doentes (47), reforçando a relação dos auto-anticorpos anti-SSA e anti-SSB sobretudo com as formas subagudas de LECIF.

Como já referido, as manifestações clínicas de LEIF tendem a resolver num curto período de tempo após suspensão do fármaco. Contudo, os achados laboratoriais, mais especificamente, os títulos de auto-anticorpos, podem persistir elevados por mais tempo, por vezes durante meses a anos (1).

### **Anticorpos anti-histona**

Os anticorpos anti-histona (AAHs) pertencem ao grupo dos anticorpos antinucleares (ANAs) e são encontrados numa grande variedade de patologias entre as quais o LEIF, o LE idiopático, a artrite reumatoide, a esclerose sistêmica progressiva e a doença mista do tecido conjuntivo (49), não sendo, portanto, patognomónicos de nenhuma doença específica.

Supõe-se que aquando da formação de NETs e consequente exposição das histonas, estas se tomam imunogénicas e levam à formação destes auto-anticorpos (50).

Como referido anteriormente, estes auto-anticorpos, principalmente os anti-H2A-H2B, apesar de não serem sinónimo de LEIF, são considerados um marcador imunológico muito característico dos casos sistémicos, estando presentes 75-95% destes (7). No entanto, uma vez que também estão presentes em >50% do LES clássico não assumem nenhum papel no diagnóstico diferencial entre os dois quadros (7). O seu uso é ainda menos útil no diagnóstico de LECIF pois, nesta variante, apenas estão presentes em <50% dos casos (7), não sendo por isso marcadores relevantes destas formas.

A positividade para estes AAHs no LEIF está mais relacionada com determinados fármacos, tais como hidralazina, procainamida, isoniazida, metildopa, quinidina, minociclina, clorpromazina, inibidores de interferão e fator de necrose tumoral (49). Em alguns quadros, como por exemplo os induzidos por minociclina, porpiutiuracilo e estatinas, esta positividade é menos prevalente, estando apenas presentes em <50% dos casos (2).

A análise das subunidades da histona contra as quais o anticorpo está dirigido, teoricamente poderia facilitar o diagnóstico diferencial uma vez que, em casos de LEIF há predominância de anticorpos anti-H2A-H2B e em casos idiopáticos estes costumam

estar mais direccionados às subunidade H3 e H4 das histonas (2). Contudo, este estudo não é comumente realizado e também não parece acrescentar grande valor diagnóstico (50), além de que a patogénese por detrás desta especificidade ainda não se encontra bem esclarecida (2). Os AAHs podem ainda ser do tipo IgG ou IgM embora os IgG sejam mais prevalentes no LEIF (50). Ainda assim, o seu padrão pode ser diferente dependendo do fármaco que causou o quadro. A título de exemplo, enquanto que a procainamida está associada tanto ao tipo IgG como ao IgM, a hidralazina e a clorpromazina apresentam um quadro com predominância de IgM (50). Este facto apoia a heterogeneidade da fisiopatologia de LEIF.

Acredita-se que a prevalência destes auto-anticorpos no LESIF esteja sobrestimada, face ao aparecimento recente de novos agentes biológicos que induzem esta entidade sem causar o aparecimento de AAHs. Se estes forem tidos em conta nos estudos mais atualizados, provavelmente farão diminuir os níveis de prevalência para valores inferiores aos 75-95% já calculados (50). Este facto também sugere que estes novos agentes possam estar associados a um mecanismo de doença diferente dos já hipotetizados (50).

## Diagnóstico de LEIF

O diagnóstico de LES idiopático, segue os critérios da American College of Rheumatology, no entanto, para o diagnóstico de LESIF, não é necessário que sejam cumpridos os mesmos critérios até porque a maioria dos doentes apenas vai apresentar algumas manifestações *lupus-like* e/ou algumas alterações serológicas da autoimunidade (2). No entanto, e apesar desta entidade ter vindo a ganhar relevância ao longo dos anos, continua a não existir um consenso universal acerca dos seus critérios de diagnóstico, o que dificulta a sua deteção e torna por vezes impossível a identificação do fármaco responsável pelo quadro (7).

Para uma boa abordagem diagnóstica inicial, é importante começar por um exame geral do doente, história clínica com revisão da medicação a ser tomada aquando do aparecimento dos sintomas, assim como avaliação do estado de saúde do doente durante o tempo após exposição ao fármaco suspeito (4).

Além desta abordagem inicial, Borchers *et al.* (8) propôs critérios para o diagnóstico de LESIF que são também frequentemente usados para LECIF. Estes consistem em exposição contínua e suficiente a um fármaco específico, presença de pelo menos um sintoma compatível com LE, sem história da doença antes do início do tratamento e a presença de uma relação temporal identificável, ou seja, início dos sintomas após toma do fármaco e resolução dos mesmos dentro de semanas/meses após a descontinuação deste (1). Esta relação temporal associada a certos achados clínicos, patológicos e serológicos compatíveis com LE contribuem para estabelecer o diagnóstico (37). No entanto, esta definição proposta, acaba por ainda ter algumas falhas, pois há relatos de vários casos em que a suspensão do fármaco não cursou com a resolução dos sintomas (7) e também casos de LEIF em doentes com história prévia de LES (anexo 2), (5).

Além destes critérios, o reaparecimento de manifestações clínicas após reintrodução do fármaco considerado ofensor contribuiria também para o diagnóstico. Contudo, por razões éticas, não se faz uma tentativa de reintrodução para obter um diagnóstico definitivo uma vez que, caso o diagnóstico seja o acertado, isso cursará com reaparecimento dos sintomas e indução de sofrimento ao doente com ameaça à sua saúde (48).

Existem algumas situações que podem dificultar o diagnóstico de LEIF, tais como o atraso no aparecimento de sintomas em relação à data de início da terapêutica, a introdução rápida de novas terapêuticas para as quais existem poucas informações acerca dos seus efeitos a longo prazo e a falta de compreensão dos mecanismos

patofisiológicos desta entidade (4). Todas estas razões reforçam a importância de expandir o conhecimento acerca do LEIF para que o seu diagnóstico seja atempado. Adicionalmente, em casos em que existem diversos fármacos potencialmente suspeitos, um algoritmo de probabilidade como o de Naranjo pode ser usado para orientar qual dos medicamentos deve ser suspenso primeiro (7). Este algoritmo, através da resposta a 10 questões, avalia a probabilidade de um certo fármaco estar a provocar uma reação adversa ao medicamento (RAM) (51), classificando-o como duvidoso (0 pontos), possível (1-4 pontos), provável (5-8 pontos) ou certo (9 pontos) de ter causado a reação (52).

Outra situação que pode dificultar e, conseqüentemente, atrasar o diagnóstico prende-se com o facto de, em algumas populações de doentes, como por exemplo os submetidos a tratamento de doenças neoplásicas ou autoimunes, as suas condições de base atuarem como fatores confundidores às manifestações de LEIF (37).

Aquando do diagnóstico de LEIF é ainda necessário considerar outras doenças autoimunes, tais como a artrite reumatoide, esclerose sistémica progressiva, síndrome de Sjögren, síndrome de Behçet, dermatomiosite e polimiosite (22).

Além destas, o diagnóstico diferencial entre LEIF e um quadro de vasculite com ANCA's positivos induzida por fármacos pode também ser desafiante, uma vez que as manifestações de ambas as entidades são bastantes inespecíficas, não há critérios de diagnóstico bem definidos para nenhuma e os achados laboratoriais nem sempre permitem tirar conclusões (53). Contudo, muitos investigadores sugerem que a distinção é pouco relevante uma vez que o tratamento é semelhante para ambas e começa pela descontinuação do fármaco ofensor (53). Um caso destes, em que a distinção entre as duas doenças não foi possível, foi reportado por Nikitopoulou, *et al.* e o quadro resolveu apenas com a suspensão da fármaco considerado ofensor (anexo 1), (53).

Certos autores referem ainda que LE induzido e vasculite com ANCA's positivos induzida por fármacos, pertencem a um espectro da mesma doença, tanto que, por vezes, podem coexistir no mesmo doente. Esta apresentação simultânea é incomum, mas a sua presença com manifestações renais já foi relatada na literatura associada à hidralazina (anexo 1), (15, 26). Os ANCA's geralmente são positivos na vasculite induzida por fármacos, mas negativos na glomerulonefrite com deposição de imunocomplexos do LESIF e, o caso apresentado, cursou com positividade tanto para ANCA's como para ANAs (26).

A rápida identificação destes quadros é de extrema importância para que se proceda à suspensão do fármaco ofensor e tratamento atempado da doença, pelo que

esta hipótese de diagnóstico deve estar presente aquando do aparecimento de um quadro *lupus-like* após o início de uma nova medicação (10). Este nível de alerta é particularmente relevante no caso de LEC subagudo uma vez que 30% dos casos desta entidade correspondem a casos induzidos por fármacos (7).

## **Fármacos frequentemente implicados no LEIF**

Ao longo dos anos, diversos fármacos, com diferentes estruturas químicas, foram associados ao aparecimento de quadros de LE (2), conduzindo a diferentes formas da doença, com manifestações clínicas e serológicas muito variadas (4), nomeadamente de LES e de LEC de que discriminamos, respetivamente nas tabelas dos anexos 1 e 2, os casos publicados nos últimos 5 anos.

O número de associações reportadas tem vindo a aumentar nos últimos anos tanto pelo advento de novas terapêuticas utilizadas na área oncológica e autoimune, com maior capacidade de indução de autoimunidade (2), como pela associação recente de fármacos já previamente utilizados, com o aparecimento de LE. Estes factos, associados à constante retirada do mercado de certos fármacos por reações adversas entre as quais LEIF, contribui para a constante mudança na farmacoepidemiologia da doença (7). Ao calcular a frequência de LEIF associado a cada fármaco, deve-se, contudo, ter sempre em conta o viés de publicação, uma vez que os casos que tendem a ser mais publicados são os associados a medicamentos novos ou mais raros o que pode, erradamente, influenciar as mudanças de incidência de LEIF para cada medicamento (34).

Alguns dos fármacos que já estão relatados como possíveis indutores de LESIF, podem ser classificados tendo em conta o seu nível de risco, tendo por base o número de relatos de caso associados a cada fármaco (1). Alguns artigos dividem estes fármacos como sendo de alto ou baixo risco (1) enquanto que outros fazem uma divisão mais detalhada em alto, médio, baixo e muito baixo risco (2).

Na categoria de muito baixo risco, estudos colocaram as estatinas, os anti-TNF $\alpha$  (2) e também a minociclina (4).

Na categoria de baixo risco incluem-se alguns fármacos anticonvulsionantes (tais como a carbamazepina, a fenitoína, a primidona e a etossuximida (1)), a penicilamina, metildopa, sulfassalazina, antibióticos como a minociclina e a isoniazida, clopromazina, propiltiouracil, (2), captopril, acebutolol (22).

A isoniazida foi definida como sendo de baixo risco em alguns estudos (2) e risco intermédio noutros (4). A quinidina foi também classificada como de risco intermédio. (2)

Na categoria de alto risco, os fármacos que, sem dúvida, mais se associam a este quadro são a procainamida e a hidralazina (20%-30% e 5-10% dos doentes tratados com estes fármacos, respetivamente) (4).



Os fatores de risco identificados para LE induzido pela hidralazina incluem: altas doses diárias (>200mg/d), tratamento por > 3 meses, idade avançada, sexo feminino e história familiar de doença autoimune (14), raça caucasiana, fenótipo acetilador lento e antigénio leucocitário humano – isótopo DR (HLA-DR4) (25). Por estas razões e pelo facto de a hidralazina ser considerada um fármaco com alto risco de induzir LESIF, uma avaliação cuidadosa do risco clínico deve ser feita antes de iniciar o tratamento e devem-se evitar doses altas sempre que for possível (24).

Também com associações a quadros de LESIF, ainda que não categorizados em grau de risco, incluem-se os inibidores da bomba de prótons (IBPs) e a terbinafina (10).

Uma outra classificação que já foi proposta é a divisão dos fármacos em definitivamente (isoniazida, procainamida, hidralazina), provavelmente (fenitoína e carbamazepina), possivelmente (lítio e lamotrigina) e recentemente reportados por induzir LEIF (4, 55).

Como fármacos mais comumente associados a LEC subagudo induzido por fármacos relatam-se anti-hipertensores como, por exemplo, os diuréticos como a hidroclorotiazida (7), bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) como o diltiazem (2) e amlodipina (34) e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) (4). Os anti-hipertensores são considerados como os fármacos que mais frequentemente se associam à indução de LEC subagudo, sendo que, dentro destes, os diuréticos são a classe mais representada (34).

Outros fármacos também possivelmente associados a LEC subagudo são alguns anti-epiléticos como a fenitoína e a carbamazepina, os IBPs como o lansoprazol, omeprazol e esomeprazol, agentes anticolinérgicos como o tiotrópio, antifúngicos como a terbinafina, agentes beta bloqueantes, anti-TNF $\alpha$ , imunomoduladores como anti-DP1 (nivolumab e pembrolizumab), anti-PDL1 (atezolizumab), anti-CTLA4 (ipilimumab), imunoglobulinas G e leflunomida (7), anti-IL17 e anti-IL12/23, o inibidor dos mastócitos (mastinibe) e o anti-CDK (palbociclibe) (10) (associados a algumas formas subagudas e, mais raramente, discoides). Ainda pertencentes ao grupo de fármacos potencialmente indutores deste quadro incluem-se o alopurinol, o mitotano, a priferidona e terapêutica antirretroviral (4), antidepressivos como a bupropiona, inibidores da agregação plaquetar como a ticlopidina, estatinas (como por exemplo a rosuvastatina), estroprogestativos (7) e agentes quimioterápicos como o paclitaxel e o tamoxifeno (10), a doxorubicina, o docetaxel, a gencitabina (7), os taxanos, o perimetrexo e a

hidroxiureia (33), compostos 5-FU (56) e, mais recentemente, o pazopanib e o bevacizumab (17).

A associação à toma de IBPs (tanto para o LESIF como para o LECIF) é extremamente relevante e a sua prevalência tem aumentado bastante face à frequência com que esta classe medicamentosa é prescrita (57).

LEC subagudo induzido por fármacos foi ainda associado a tratamentos tópicos com beta-bloqueador tópico (anexo 2), (58), creme de terbinafina e imiquimode (7).

Em relação ao LEC crónico induzido por fármacos, os compostos de fluoracil (FU) são os mais frequentemente associados à sua indução (2) e incluem a capecitabina, tegafur e uracil/tegafur (todos precursores do 5-FU) (47). Estes compostos existem em formulações passíveis de serem usadas quer tópica quer sistemicamente (47). Quando o LEC crónico é induzido por 5-FU, em comparação com os outros compostos, as manifestações aparecem mais rapidamente (3 semanas em oposição a aproximadamente 8 meses) pois não há o atraso associado à conversão de um fármaco precursor em 5-FU (47).

No grupo associado a LEC crónico incluem-se ainda alguns anti-inflamatórios não esteroides (7), anti-TNF $\alpha$  (principalmente infliximab e etanercept, mas também adalimumabe, certolizumabe pegol e golimumabe (7)), antifúngicos e casos raros com imunoglobulina intravenosa (anexo 2), (59).

Existem também relatos de *lupus tumidus* com ustecinumab e bortezumida, “*chilblain lupus*” com infliximab, adalimumab, etanercept (anexo 2), (31) e síndrome de Rowell com terbinafina (7).

Ao analisar os diferentes tipos de fármacos já associados a LEIF, constata-se que há uma grande variedade de estruturas químicas envolvidas, não sendo possível identificar uma relação causal entre uma determinada estrutura e a indução de LEIF (4), o que reforça a necessidade de aprofundar o estudo acerca desta patologia.

## **Lúpus Eritematoso induzido por anti-TNF $\alpha$**

O LE induzido por inibidores do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF $\alpha$ ) merece especial atenção e é considerada, por muitos autores, uma entidade clinicamente distinta do LEIF, uma vez que se trata de um quadro que configura várias exceções a algumas das características típicas do LEIF.

O fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) é uma citocina pró-inflamatória produzida por diversas células do sistema imune (por exemplo macrófagos, linfócitos, mastócitos cutâneos, eosinófilos e células natural killer) que se encontra aumentada em muitas doenças inflamatórias (como, por exemplo, no LE primário (60)) e é responsável tanto pela reação de fase aguda durante a inflamação (com libertação de proteína C reativa e outros agentes) como pela indução de febre (60). A descoberta de que esta citocina se encontra aumentada em várias doenças levou ao desenvolvimento de inibidores que são, atualmente, um recurso terapêutico importante (60).

No entanto, além dos benefícios terapêuticos que estes fármacos aportam à gestão destas doenças, estes induzem também a formação de auto-anticorpos como os ANAs e anticorpos anti-dsDNA (60).

Este grupo de fármacos inclui o infliximab, o etanercept, o adalimumab e, mais recentemente, o certolizumab pegol e o golimumab. Os efeitos adversos mais graves destes agentes são, além da imunogenicidade já referida (que em alguns casos cursa com a indução de doenças do tecido conjuntivo (60)), as infeções e reativação de tuberculose (61). Numa tentativa de diminuir os efeitos adversos tipicamente causados pelos anti-TNF $\alpha$ , criaram-se novas versões, completamente humanizadas dos mesmos, como por exemplo o adalimumab e o golimumab, para substituir versões murinas já existentes (certolizumab). No entanto, mesmo estas novas versões, foram associadas a casos de LEIF traduzindo uma resposta imune forte contra os auto-antígenos induzidos pelos agentes (2) (anexo 2), (31, 35, 62). Ainda assim, alguns dos fármacos pertencentes a esta classe parecem estar mais associados à indução de LE do que outros. É o caso do infliximab (pela sua estrutura quimérica e capacidade de atingir concentrações elevadas (44)) e do etanercept, quando comparados com o adalimumab e outros (60). Contudo, a maioria já mostrou capacidade de indução de LE (inclusive, indução das três principais formas (35)), contribuindo assim para a teoria de que pode existir algum efeito de classe associado (60).

O LE induzido por agentes anti-TNF $\alpha$  é raro, tem uma prevalência de <1% na maioria dos estudos e afeta, mais frequentemente, mulheres, eventualmente relacionado com o facto de estes fármacos serem usados no tratamento de várias doenças autoimunes que, por si, têm uma maior prevalência no sexo feminino (44, 61). Usualmente as manifestações aparecem nos 10 dias a 54 meses após exposição ao fármaco (44, 61).

Existem várias hipóteses que tentam explicar esta relação entre os anti-TNF $\alpha$  e a indução anticorpos. Primeiramente, a indução de apoptose pelos fármacos leva à circulação de antígenos nucleares imunoestimulantes o que potencia a formação de auto-anticorpos (8). É ainda proposto que a regulação negativa que estes fármacos têm sobre a proteína C-reativa e a inibição do TNF $\alpha$  com consequente diminuição da ação da molécula de adesão CD44 (que em condições normais está envolvida na depuração de neutrófilos apoptóticos) reduza a depuração de material apoptótico (8). Adicionalmente, como em condições normais o TNF $\alpha$  inibe a produção do interferão tipo I nas células dendríticas, os anti-TNF $\alpha$  causam um aumento dos níveis de interferão tipo I, o que influencia a diferenciação das células plasmáticas (10). Existe ainda uma teoria denominada de “shift de citocina” que afirma que o anti-TNF $\alpha$  suprime a produção de linfócitos T-*helper* 1 ao mesmo tempo que aumenta a produção de linfócitos T-*helper* 2, e a consequente ativação de linfócitos B com produção de auto-anticorpos (44, 63).

A prevalência de LE induzido pelos anti-TNF $\alpha$  está a aumentar, contudo é importante referir que, muitas das doenças para as quais o tratamento com anti-TNF $\alpha$  é considerado, são doenças que, muitas vezes, já configuram um maior risco de desenvolvimento de LE do que o risco da população geral (por exemplo artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante, artrite idiopática juvenil e doença inflamatória intestinal (61)), pelo que, estes casos, podem tratar-se de quadros em que o fármaco leva à “descoberta” de um lúpus pré-existente e não à sua indução (2). Assim, torna-se importante avaliar bem o perfil serológico de base do doente a quem se vai iniciar a terapêutica com anti-TNF $\alpha$  (2).

Semelhantemente ao que acontece com os outros fármacos, o desenvolvimento de anticorpos associadamente ao uso destes fármacos não pode, contudo, ser tomado como sinónimo do desenvolvimento de LE uma vez que muitas vezes existem alterações serológicas sem a presença de doença clinicamente evidente (2).

Como já referido, a apresentação clínica deste quadro apresenta algumas características atípicas de LEIF uma vez que este leva, mais frequentemente, a um envolvimento cutâneo (Figura 4), renal, cerebral e hematológico (44, 61). Sintomas sistémicos como febre, artralgia e mialgia aparecem em igual frequência que nos restantes tipos de LEIF (44, 61). A associação com hepatite é rara, mas também já foi reportada, pelo facto de os anti-TNF $\alpha$  serem também agentes hepatotóxicos (61). Outras manifestações atípicas como pneumonite, valvulite, trombose venosa profunda, neurite e miosite também já foram reportadas (61).

Histologicamente podem-se encontrar alterações de vacuolização basal da epiderme e um infiltrado linfocítico perivascular (35).

Os ANAs são muito frequentemente positivos, mas os anticorpos anti-histona típicos do LESIF são habitualmente negativos (2). Por outro lado, em oposição com o LEIF, os anti-dsDNA estão muito comumente presentes (podendo encontrar-se em 90% dos casos (64)) (2). Também se podem encontrar Ac anti-cardiolipina em 25% dos casos (44). Neste caso, a hipocomplementémia é relativamente frequente (2).

Adicionalmente, e comparando agora com o LE primário, estes anticorpos anti-dsDNA gerados no LE induzido pelos anti-TNF $\alpha$  são imunológica e molecularmente diferentes. Neste caso, os anticorpos são predominantemente IgM em oposição ao LE primário em que estes são, mais frequentemente, do tipo IgG (60). Acredita-se que os Ac anti-dsDNA IgG acarretam uma maior patogenicidade sistémica que os IgM sendo, por isso, este quadro provocado pelos anti-TNF $\alpha$  possivelmente menos grave que um quadro de LE primário (60).



**Figura 4** – lúpus eritematoso cutâneo subagudo induzido por infliximab com anticorpos anti-dsDNA (Coleção de Dermatologia, CHUC)

O diagnóstico segue os mesmo princípios que os enumerados para o LEIF (61), assim como o tratamento que deve começar pela suspensão do fármaco considerado

ofensor. Quando se tratam de casos de doença leve, os doentes podem, por vezes, tolerar a substituição de um anti-TNF $\alpha$  por outro (21, 63) sem recorrência da doença (61) e, em alguns casos excepcionais, tolerar a continuação do tratamento com o mesmo agente anti-TNF $\alpha$  associado a agentes imunossupressores como por exemplo o metotrexato (o que parece diminuir a incidência de auto-anticorpos e da doença) ou isoladamente, se este for relativamente bem tolerado (31, 44).

Apesar dos supostos benefícios que os anti-TNF $\alpha$  podem trazer no tratamento de doenças inflamatórias entre as quais o LE, a sua utilidade é controversa e gera hesitação face à possibilidade de induzir anticorpos e LE (60). Já foi, contudo, mostrado que, em doentes com LES tratados com anti-TNF $\alpha$ , apesar do aparecimento de anticorpos anti-dsDNA IgM, se observou uma melhoria da proteinúria relacionada com a nefrite lúpica, sem quaisquer outras manifestações, o que apoia para a utilidade do seu uso no tratamento LES primário (60). Assim sendo, mostrou-se que nestes casos as alterações serológicas são tendencialmente subclínicas não impossibilitando o uso dos fármacos (60).

## Lúpus eritematoso induzido pela vacinação contra a COVID-19

Face à recente pandemia que atingiu a população mundial e à necessidade de desenvolvimento rápido de vacinas contra o SARS-CoV-2, sem margem de tempo suficiente para estudos acerca dos seus efeitos adversos na população em geral, têm mais recentemente surgido relatos de surtos de doenças autoimunes associados à vacinação e casos de LE induzidos por esta. A preocupação acerca do desenvolvimento de outras doenças autoimunes tais como miastenia gravis, trombocitopenia trombótica imune, hepatite autoimune, nefropatia de IgA, síndrome de Guillain-Barré e artrite reumatoide associadas à vacinação, tem também vindo a crescer (42).

Doentes com doenças autoimunes já têm, *ad initium*, maior propensão a desenvolver complicações da vacina e este risco é aumentado pelas alterações que alguns dos fármacos usados no tratamento da doença induzem na imunidade do indivíduo. Foi relatado que 1/3 dos doentes com LE idiopático que receberam vacinação contra o SARS-CoV-2 tiveram um surto da sua doença autoimune de base (65). Porém, além destas possíveis exacerbações de casos de LE, Sagy *et al.* relataram o caso de três doentes com início de LES após vacinação com a vacina Pfizer BNT162b2 mRNA sendo que dois dos doentes desenvolveram manifestações cutâneas (65). Numa revisão realizada por Khanna *et al.*, em que foi relatado um caso de LE sistémico induzido também pela vacina Pfizer BNT162b2 mRNA (anexo 1, (42)) foi sumariada a presença de outros 8 casos descritos na literatura de LES induzido tanto com a vacina Pfizer BNT162b2 mRNA como pela a Astra-Zeneca e Moderna mRNA (42). Nestes casos a maioria dos doentes era do sexo feminino e tinham entre 30-40 anos (42). A pele e o sistema músculo-esquelético foram os mais envolvidos, seguidos do sistema renal e gastrointestinal (42). 63% dos casos ocorreram após a primeira dose da vacina (com um tempo de latência de 2-14 dias) e 37% após a segunda dose (tempo de latência de 2 semanas) (42).

Contudo, no caso descrito por Khanna *et al.*, o doente em questão teve recorrência das lesões mesmo após descontinuação do tratamento imunossupressor, tendo-se mostrado a necessidade de tratamento contínuo com hidroxicloroquina para manter o doente assintomático. Este facto levanta a suspeita de, neste caso, a vacinação ter apenas desmascarado um quadro de lúpus ainda clinicamente silencioso e não ter provocado apenas um quadro transitório (42).

Estes não são os primeiros relatos de LES associados a vacinação, uma vez que esta entidade e outras doenças autoimunes, já tinham sido associadas às vacinas contra o papilomavirus humano, vírus da hepatite B e vírus influenza (65, 66).

Os mecanismos que foram postulados como possíveis indutores deste quadro incluem o fenómeno de mimetismo molecular e a ativação dos recetores *toll-like* (TLRs – *toll like receptors*) das células apresentadoras de antígenos com produção de auto-anticorpos específicos (65). O mimetismo molecular assenta na semelhança entre certos componentes da vacina e proteínas humanas específicas o que pode levar o sistema imune do hospedeiro a “atacar” as proteínas de indivíduos suscetíveis, levando assim ao aparecimento de doença autoimune nesta população (66). A ativação dos TLRs pelo mRNA viral presente em alguns tipos das vacinas, em conjunto com componentes inflamatórios citosólicos, pode levar ao aparecimento de inflamação e autoimunidade (66). Este processo acontece através da ativação do domínio pirina da família NLR (NLRP3), um complexo multiproteico que, quando ativado, tem um papel crucial na indução de inflamação e, conseqüentemente, na autoimunidade (66). Este tem um papel importante em diversas doenças autoimunes entre as quais o LES, artrite reumatoide e síndrome de Sjögren (66).

Nestes casos, o tratamento assenta numa abordagem sintomática das manifestações sendo que se pode recorrer a medicamentos modificadores da doença, anti-inflamatórios não esteroides e corticosteroides.

Estes relatos exaltam a importância de os médicos estarem alerta para a possibilidade de indução de surtos de doenças autoimunes pela vacinação contra o SARS-CoV-2 e mesmo para a possibilidade da indução de doença de novo. Contudo, o conhecimento destes efeitos da vacinação não deve descredibilizar a importância da sua administração na população mundial para combate à infeção e redução da sua morbidade e mortalidade (66).



## Reversibilidade e tratamento de LEIF

Tendo em conta os critérios de diagnóstico geralmente usados para o LEIF, está assente que, nesta entidade, as manifestações clínicas tendem a resolver após a descontinuação da toma do fármaco responsável pelo quadro. Assim sendo, o primeiro passo terapêutico deve ser este (2). Ainda, modificações do estilo de vida, tais como, cessação tabágica e proteção solar, poderão desempenhar um papel importante na resolução clínica das lesões (10).

Perante um quadro *lupus-like* que persiste após suspender o fármaco que se considera responsável, o tratamento deve basear-se nas manifestações apresentadas pelo doente (sejam elas cutâneas ou sistémicas) (2).

No caso das lesões cutâneas, por norma, é necessário recorrer a alguns agentes tópicos, como por exemplo, corticosteroides ou inibidores da calcineurina como o *tracolumus* (2). Em outros casos, por exemplo quando a erupção cutânea é mais generalizada e os agentes tópicos não são viáveis, pode-se recorrer a terapêuticas sistémicas como anti-maláricos (hidroxicloroquina ou cloroquina), anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e corticosteroides (2). Os corticosteróides sistémicos podem ainda ser considerados em doentes com doença grave desde que usados com precaução pelos efeitos adversos que acarretam (10). Os AINEs poderão ter uma eficácia maior quando os doentes desenvolvem artrite e os corticosteroides quando há desenvolvimento de serosite (2).

Esta abordagem mostrou ser suficiente para controlo dos sintomas na maioria dos casos, contudo, por vezes são necessários imunossuppressores sistémicos como azatioprina, ciclofosfamida ou micofenolato (2) ou terapêuticas biológicas. (3)

A terapêutica sistémica pode ainda ser usada nos casos de LESIF, com envolvimento de diversos órgãos e sistemas (7).

Por vezes existe a necessidade de reintrodução do fármaco responsável pelo quadro de LE por agravamento da doença de base, o que já foi relatado associado à clozapina num caso de esquizofrenia paranoide refratário à alteração de tratamento. Esta nova tentativa de tratamento em alguns casos mostrou ser segura e eficaz e noutros não. Já foi sugerido que, para uma maior probabilidade de tolerância da reintrodução do fármaco, se associe o mesmo a um tratamento imunossupressor de curto prazo no início da reexposição (51)). Esta tentativa de reintrodução do fármaco pode ser tentada com vários agentes, contudo é tipicamente *off-label* e fica a cargo do

medico responsável (51). A retoma de um fármaco previamente responsável pelo quadro poderá causar o reaparecimento dos sintomas mais rapidamente, como por exemplo em alguns dias e a gravidade das manifestações apresentadas parece aumentar a cada reintrodução. (2)

Para algumas classes terapêuticas, tais como os IBPs, diuréticos tiazídicos e agentes de quimioterapia, foram relatados efeitos de classe, como exemplificado num caso provocado pelo erlotinib (anexo 2), (67) pelo que pode ser necessário, em alguns casos, contraindicar a toma de quaisquer fármacos pertencentes à mesma classe medicamentosa (7). No entanto, na maioria dos casos, a descontinuação terapêutica de todos os fármacos da classe, por uma suspeita de efeito de classe, não é necessária nem obrigatória (2). Poderá ser mais benéfico para o doente continuar o tratamento com um fármaco dentro da mesma classe terapêutica, mesmo que isso signifique uma persistência dos sintomas de LE, desde que estes sejam ligeiros e o doente fique sob vigilância (2).

Existem ainda relatos de casos de reaparecimento da doença mesmo após a troca de classe farmacológica, o que reforça a ideia de que poderá haver alguma suscetibilidade genética associada (62). Isto está relatado no caso da tabela do anexo 2 descrito por Yoshikawa N *et al.* em que uma doente que desenvolve LEC subagudo tem recorrência da doença cutânea após troca dos fármacos que a causaram a primeira vez (62).

À medida que o quadro de LE melhora, o tratamento adjuvante pode muitas vezes ser reduzido ou até mesmo descontinuado pois o principal causador da doença é o fármaco que, à partida, terá sido suspenso (10).

Em alguns casos já foi demonstrado que é possível manter o tratamento com o fármaco ofensor. Isto foi descrito por Shabeeb N *et al.*, em doentes sob terapêutica com alguns anti-TNF $\alpha$  (como o infliximab e o adalimumab), em que os fármacos foram associados a agentes imunossupressores sistêmicos, evitando assim a necessidade da sua suspensão (anexo 2), (31). A imunossupressão, nestes casos, permite manter o tratamento com o fármaco que induziu o quadro de LE, o que pode ser muito útil, sobretudo em doentes com LEIF induzido por agentes de quimioterapia, face à natureza potencialmente *life-saving* do seu tratamento (33).

A resolução das manifestações, como já referido, pode demorar semanas a meses sendo que o tempo necessário depende de diversos fatores tais como o tipo de fármaco, o tipo de manifestações clínicas e a sua gravidade e as características dos doentes,

incluindo a sua doença de base (2). Os achados serológicos têm um tempo de resolução mais prolongado (meses ou até mesmo anos) (39), permanecendo positivos apesar da resolução das manifestações clínicas, pelo que não devem ser usados para ajuste e avaliação da terapêutica (2). Quando as manifestações se mostram irreversíveis poderá significar que o quadro teve origem num LES pré-existente que simplesmente foi desmascarado por um fármaco recentemente adicionado à medicação do doente (2).

Em termos de acompanhamento após a resolução do quadro e face à suspeita de uma possível suscetibilidade genética para o desenvolvimento de autoimunidade, estes doentes podem beneficiar de uma monitorização relativamente regular para avaliação do desenvolvimento de LES ou outras condições autoimunes (14).

## **Conclusão**

O lúpus eritematoso induzido por fármacos está, de facto, a ganhar importância na prática clínica atual e, conseqüentemente, o número de estudos e artigos publicados acerca deste tópico tem vindo a aumentar, assim como o conhecimento acerca da doença e de quais os fármacos que estão mais associados a esta. Contudo, a maioria das publicações são relatos de casos clínicos, havendo poucos artigos que sistematizam nova informação de forma a chegar a critérios de diagnóstico melhor definidos e a conclusões mais concretas acerca da patofisiologia da doença e das características dos fármacos implicados. Com o acesso a esta informação, talvez seja possível, um dia, vir a rastrear os doentes com maior probabilidade de desenvolver a doença, antever o desenvolvimento do quadro e evitar fármacos de maior risco em doentes mais suscetíveis. Adicionalmente, uma maior compreensão acerca do tópico poderá também contribuir para um conhecimento reforçado acerca da autoimunidade envolvida nas formas idiopáticas de LE e ajudar a desenvolver tratamentos mais direcionados.

Após o desenvolvimento das manifestações clínicas de LE, como referido, é importante uma suspeição atempada de que o quadro foi induzido por determinado fármaco, de forma a cessar a sua toma (se se mostrar necessário) e impedir o desenvolvimento de complicações que levem a morbilidade física e psicológica do doente. Para isto, é preciso um grande nível de alerta por parte dos clínicos tanto para fármacos comumente associados, como para alguns mais raros, de forma a identificar manifestações precoces da doença que façam suspeitar do diagnóstico de LE induzido e a proceder ao tratamento adequado. O desenvolvimento de mais estudos e a publicação tanto de revisões de literatura como de casos clínicos acerca de novas associações encontradas contribuirá para um maior grau de informação por parte da comunidade médica.

Embora ainda seja necessário explorar muito esta área, é notório que já existem progressos no acesso a mais informação e a relatos mais recentes, pelo que o importante será manter os estudos já existentes em curso e a constante atualização das novas associações encontradas.

## **Agradecimentos**

A concretização deste Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina só foi possível graças ao apoio incondicional de várias pessoas que, ao longo destes 6 anos acompanharam o meu percurso.

Agradeço à minha orientadora, Professora Doutora Margarida Gonçalo, por ter aceite acompanhar-me na realização deste trabalho e por toda a disponibilidade e ajuda no decorrer da sua elaboração.

Aos meus pais, irmã, avós e restante família por todo o apoio, companhia, carinho e compreensão em todos os momentos.

Aos meus amigos por toda a paciência, ajuda e entusiasmo que me foram transmitindo nos meses em que me dediquei ao desenvolvimento deste Trabalho Final de Mestrado.

## Bibliografia

1. Aly R, Zeng X, Upadhyay K. Drug-induced lupus secondary to ethosuximide in association with acute tubulointerstitial nephritis and nephrotic syndrome. *Pediatric Reports*. 2022;14(2):190–9.
2. 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.
3. Hindosh N, Kotala R, Probasco L, Bal S. Terbinafine Induced Lupus Erythematosus With Progression to Lupus Nephritis. *Cureus*. 2022;14(4):e23887.
4. He Y, Sawalha AH. Drug-induced lupus erythematosus: an update on drugs and mechanisms. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(5):490-7.
5. Keyes E, Grinnell M, Vazquez T, Diaz D, Thomas P, Werth VP. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus in previously diagnosed systemic lupus erythematosus patients: A case series. *JAAD Case Reports*. 2021;12:18–21.
6. Figueredo Zamora E, Callen JP, Schadt CR. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus associated with abatacept. *Lupus*. 2021;30(4):661-3.
7. Bataille P, Chasset F, Monfort JB, De Risi-Pugliese T, Soria A, Francès C, et al. Cutaneous drug-induced lupus erythematosus: Clinical and immunological characteristics and update on new associated drugs. *Ann Dermatol Venereol*. 2021;148(4):211-20.
8. Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME. Drug-induced lupus. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1108:166-82.
9. Papadopoulou E, Saroglou M, Ismailos G, Fletsios D, Tsavlis D, Tryfon S. Pearls for the diagnosis and possible pathophysiological mechanisms of valproic acid-induced lupus erythematosus: A literature review. *Lupus*. 2022;31(6):650-8.
10. Borucki R, Werth VP. Cutaneous lupus erythematosus induced by drugs - novel insights. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(1):35-42.
11. Beernaert L, Vanderhulst J. Antithyroid Drug-Induced Lupus Erythematosus and Immunoglobulin A Deficiency. *Am J Case Rep*. 2020;21:e927929.
12. Pérez-De-Lis M, Retamozo S, Flores-Chávez A, Kostov B, Perez-Alvarez R, Brito-Zerón P, et al. Autoimmune diseases induced by biological agents. A review of 12,731 cases (BIOGEAS Registry). *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(11):1255-71.
13. Cornacchia MA, Coromilas AJ, Gallitano SM, Frank RC, Halasz CL. Subacute cutaneous lupus erythematosus induced by gemcitabine in 2 patients with pancreatic cancer. *JAAD Case Reports*. 2019;5(7):596–601.
14. Kirakossian D, Ghosh P. Drug-induced lupus, a one-time hit or a harbinger of future autoimmunity: A case report. *The Permanente Journal*. 2020;24(2).
15. Espinosa MC, Ding B, Choi K, Cohen DN, Marcelli M, Ifoeze OW. A simultaneous presentation of drug-induced lupus with drug-induced ANCA vasculitis secondary to hydralazine use in a patient with sarcoidosis. *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2019;32(2):231–4.
16. Petty AJ, Floyd L, Henderson C, Nicholas MW. Cutaneous Lupus Erythematosus: Progress and Challenges. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(5):12.
17. Russell-Goldman E, Nazarian RM. Subacute cutaneous lupus erythematosus with positive anti-Ro antibodies following palbociclib and letrozole treatment: A case report and literature review. *J Cutan Pathol*. 2020;47(7):654-8.
18. Gray T, Segars K, Farsi M, Ross R, Miller R. Drug-induced anti-Ro positive subacute cutaneous lupus in a man treated with olmesartan. *Dermatol Online J*. 2019;25(12).
19. Rahman MF, Panezai MA, Szerlip HM. Hydralazine-induced pericardial effusion. *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2019;32(3):377–8.
20. Guicciardi F, Atzori L, Marzano AV, Tavecchio S, Girolomoni G, Colato C, et al. Are there distinct clinical and pathological features distinguishing idiopathic from drug-

- induced subacute cutaneous lupus erythematosus? A European retrospective multicenter study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(2):403-11.
21. Barber C, Song EJ. New-onset systemic lupus erythematosus in a patient receiving risankizumab for psoriasis. *JAAD Case Reports*. 2022;25:104–6.
  22. McNamara K, Hughes OB, Strowd LC. Cutaneous drug eruptions including serum sickness-like reaction, symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema, and drug-induced lupus. *Clin Dermatol*. 2020;38(6):641-7.
  23. Tayer-Shifman OE, Bingham KS, Touma Z. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus in Older Adults: Diagnosis and Management. *Drugs Aging*. 2022;39(2):129-42.
  24. Baradhi KM. An intriguing case of anemia and renal failure. *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2019;32(1):78–9.
  25. Khan N, Reichel R, Khurshid A, Tso K, Broussard J, Dass A. Hydralazine-induced isolated lupus nephritis. *Ochsner Journal*. 2020;20(2):187–92.
  26. Padala SA, Medepalli VM, Mohammed A, Nahman S. Hydralazine-Induced Dual Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Positive Vasculitis and Nephritis. *Cureus*. 2020;12(6):e8911.
  27. Pan X, Yuan Y, Huang F, Tian M. Severe lupus induced by the tumor necrosis factor-alpha inhibitor Anbainuo: a case report. *J Int Med Res*. 2021;49(6):3000605211022510.
  28. Rakita U, Grushchak S, Guo L, Braniecki M, Mehta S. Atypical Subacute Cutaneous Lupus in a Patient on Apixaban Anticoagulation Therapy: A Case Report and Review of the Literature. *Cureus*. 2021;13(7):e16571.
  29. Abdul Rashid AM, Abd Ghani F, Inche Mat LN, Lim CTS. Herbal medication triggering lupus nephritis - a case report. *BMC Complement Med Ther*. 2020;20(1):163.
  30. Adkinson BC, De La Fuente J, Ninneman M, Chuadry ZA, Adkinson BD, Khalid L. Complication of Mycobacterium tuberculosis treatment: Isoniazid-induced pneumonitis. *Int J Infect Dis*. 2020;100:411-3.
  31. Shabeeb N, Hinshaw M, Pei S, Craddock L, Keenan T, Endo J. Clinical features of tumor necrosis factor- $\alpha$ -inhibitor induced chilblain lupus: A case series. *JAAD Case Reports*. 2021;12:81–4.
  32. Tierney E, Kirthi S, Ramsay B, Ahmad K. Ustekinumab-induced subacute cutaneous lupus. *JAAD Case Reports*. 2019;5(3):271–3.
  33. Sibaud V. Anticancer treatments and photosensitivity. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2022;36(S6):51–8.
  34. Mizuta T, Kato M. Amlodipine-induced subacute cutaneous lupus erythematosus localized to non-sun-exposed areas. *Case Reports in Dermatology*. 2022;14(1):71–6.
  35. Brehon A, Moguelet P, Guégan S, Abisror N, Barbaud A, Beal C, et al. Discoid drug-induced lupus erythematosus induced by antitumor necrosis factor agents is a very rare subtype of cutaneous lupus: Three cases and literature review. *Dermatol Ther*. 2020;33(3):e13364.
  36. Y B, NR Y, A P. - Hydralazine-Induced Lupus Presenting With Pancytopenia: A Case Report. *Cureus*. 2022;14(9).
  37. Nogueira AR, Tabuas-Pereira M, Aragao A, Verissimo MT. A Severe Presentation of Drug-Induced Lupus Erythematosus. *J Med Cases*. 2019;10(8):246-8.
  38. Sagy I, Zeller L, Raviv Y, Porges T, Bieber A, Abu-Shakra M. New-onset systemic lupus erythematosus following BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: a case series and literature review. *Rheumatol Int*. 2022;42(12):2261-6.
  39. Safadi MG, Smith K, Hassan S, Patel V, Viglione M, Zahner SL. Probable drug-induced lupus erythematosus by zonisamide. *JAAD Case Reports*. 2021;17:4–6.
  40. Selamet U, Hanna RM, Sisk A, Abdelnour L, Ghobry L, Kurtz I. Acute interstitial nephritis and drug-induced systemic lupus erythematosus due to chlorthalidone and amiodarone: A case report. *SAGE Open Medical Case Reports*. 2020;8.
  41. Serologic Presentation of Lamotrigine-Induced Lupus. *Case Rep Neurol Med*. 2022;29(8756308):8756308.

42. Khanna U, Oprea Y, Mir A, Halverstam C. New diagnosis of systemic lupus erythematosus after COVID-19 vaccination: A case report and review of literature. *JAAD Case Reports*. 2022;30:30–4.
43. Tarazi M, Aiempanakit K, Werth VP. Subacute cutaneous lupus erythematosus and systemic lupus erythematosus associated with abatacept. *JAAD Case Reports*. 2018;4(7):698–700.
44. Sieiro Santos C, Álvarez Castro C, Moriano Morales C, Díez Álvarez E. Anti-TNF- $\alpha$ -induced lupus syndrome : Two case reports and review of current literature. *Z Rheumatol*. 2021;80(5):481-6.
45. Rubin RL, Haluptzok RF, Davila LM. Severe hydralazine-induced lupus presenting as systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2020;29(5):509-13.
46. L DB, N I, GM C, F B, A M, F V, et al. - Drug-Induced Photosensitivity: Clinical Types of Phototoxicity and. *Front Allergy*. 2022;3(876695):876695.
47. Cohen PR. Discoid Lupus Erythematosus Lesions Associated with Systemic Fluorouracil Agents: A Case Report and Review. *Cureus*. 2020;12(4):e7828.
48. Cerqueira A, Seco T, Paiva D, Martins H, Cotter J. Isoniazid-induced Lupus: When the Cure Can Be Lethal. *Cureus*. 2020;12(3):e7311.
49. Jha AK, Sunder A. An unusual association between anti-histone antibody seropositive SLE, autoimmune hemolytic anemia, and herpetic rash: A case report. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2022;11(4):1542.
50. Lee AYS. Clinical use of anti-histone antibodies in idiopathic and drug-induced lupus. *Immunol Med*. 2022:1-6.
51. Pathak S, Cherry S, Samad S, Aftab A. Successful clozapine rechallenge in a patient with suspected drug induced lupus. *BMJ Case Rep*. 2019;12(4).
52. Apaydın H, Erten Ş. Tofacitinib-induced subacute cutaneous lupus erythematosus in a patient with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol Case Rep*. 2021;5(2):254-8.
53. Nikitopoulou E, Gazi S. Antithyroid drug induced syndrome that lies in between ANCA vasculitis and lupus-like syndrome in a 40-year-old female with Graves' disease under methimazole therapy: A Case report. *Mediterr J Rheumatol*. 29: © 2018 The Mediterranean Journal of Rheumatology (MJR). 2018. p. 52-4.
54. Arnaud L, Mertz P, Gavand PE, Martin T, Chasset F, Tebacher-Alt M, et al. Drug-induced systemic lupus: revisiting the ever-changing spectrum of the disease using the WHO pharmacovigilance database. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(4):504-8.
55. Jadhav P, Kulkarni T, Jadhav J, Desai S, Baviskar R. Levetiracetam-induced systemic lupus erythematosus. *J R Coll Physicians Edinb*. 2021;51(1):58-60.
56. Shakhbazova A, Marsch AF. Systemic 5-fluorouracil induced lupus erythematosus: a review of the literature. *Dermatol Online J*. 2019;25(11).
57. S B, A M, R D, S I. - Insights into proton pump inhibitor-induced photosensitivity: An. *J R Coll Physicians Edinb*. 2022;52(4):287-91.
58. Bilewicz-Stebel M, Miziołek B, Bergler-Czop B, Stańkowska A. Drug-induced Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus Caused by a Topical Beta Blocker - Timolol. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2018;26(1):44-7.
59. Jennings T, Ahmed S, Aphale A, Lee J, Valdes-Rodriguez R. Intravenous immunoglobulin G use in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: An uncommon cause of drug-induced discoid lupus erythematosus. *Australas J Dermatol*. 2019;60(3):e208-e10.
60. Said JT, Elman SA, Merola JF. Evaluating safety and compatibility of anti-tumor necrosis factor therapy in patients with connective tissue disorders. *Ann Transl Med*. 2021;9(5):430.
61. Shovman O, Tamar S, Amital H, Watad A, Shoenfeld Y. Diverse patterns of anti-TNF- $\alpha$ -induced lupus: case series and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2018;37(2):563-8.
62. Yoshikawa N, Matsubara E, Yamamoto M, Yamazaki H, Uehara M, Kamata M, et al. Drug-induced Bullous Pemphigoid and Lupus Erythematosus Occurring under Anti-



- TNF- $\alpha$  and IL-6 Therapy in a Patient with Rheumatoid Arthritis. *Intern Med.* 2020;59(20):2611-8.
63. Fonseca A, Sunny J, Felipez LM. Antitumor Necrosis Factor-Alpha (TNF- $\alpha$ ) Infliximab-Induced Pleural Effusion and Pericarditis in Crohn's Disease. *Case Rep Pediatr.* 2021;2021:9989729.
64. Mantis J, Bhavsar R, Abrudescu A. Drug-Induced Lupus Erythematosus Associated with Antiretroviral Therapy in a Patient with Human Immunodeficiency Virus: A Case Report. *Cureus.* 2017;9(9):e1661.
65. I S, Id O, L Z, Y R, T P, A B, et al. - New-onset systemic lupus erythematosus following BNT162b2 mRNA COVID-19. *Rheumatol Int.* 2022;42(12):2261-6.
66. Chen Y, Xu Z, Wang P, Li XM, Shuai ZW, Ye DQ, et al. New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology.* 2022;165(4):386-401.
67. Ferro A, Filoni A, Pavan A, Pasello G, Guameri V, Conte P, et al. Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus-Like Eruption Induced by EGFR -Tyrosine Kinase Inhibitor in EGFR-Mutated Non-small Cell Lung Cancer: A Case Report. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:570921.
68. Elkholly KO, Akhtar H, Chakraborti A. A Case of Seronegative ANA Hydralazine-Induced Lupus Presenting With Pericardial Effusion and Pleural Effusion. *Cureus.* 2020;12(8):e9831.
69. Wilson NR, Chauhan S, Aisenberg G. Hydralazine-Induced Lupus Syndrome Manifesting as Large Pericardial Effusion. *Cureus.* 2020;12(8):e9867.
70. Sosenko T, Pasula S, Brahmamdam R, Girnita D. When Chest Pain Reveals More: A Case of Hydrochlorothiazide-Induced Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Case Rep.* 2019;20:26-30.
71. Yang J, Lena S, Tarditi D, Banker G. Drug-Induced Lupus with Leukocytoclastic Vasculitis Associated with Apixaban. *Case Rep Rheumatol.* 2021;2021:8866761.
72. Rao S, Sunkara A, Ashwath A, Srivastava N, Albert E. Lupus Cerebritis Refractory to Guideline-Directed Therapy: A Case Report. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2021;9:23247096211008708.
73. Strasma A, Coke H, Mamlouk O, Tchakarov A, Mandayam S. Lupus-like glomerulonephritis associated with regorafenib, a multikinase inhibitor. *Kidney Medicine.* 2021;3(2):294-8.
74. Miyahara D, Moriyama Y, Yamazaki Y, Tanii H, Okano Y, Sakurada H. Cardiac Tamponade During Tocilizumab Therapy in a Patient with Rheumatoid Arthritis and Anti-DNA Antibody Positivity. *Intern Med.* 2021;60(20):3245-9.
75. Sedano R, Dhaliwal I, Ramsewak D, Jairath V. Drug-induced Lupus Associated With Vedolizumab in a Patient with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 27. England2021. p. e47-e8.
76. Batra J, Kaur S, Kaushal S, Singh A. Lamotrigine-induced systemic lupus erythematosus: A diagnostic dilemma. *Indian Dermatology Online Journal.* 2018;9(6):445.
77. Kelly AS, De la Harpe Golden P, D'Arcy C, Lally A. Drug-induced lupus erythematosus secondary to pifenedione. *Br J Dermatol.* 2018;178(6):1437-8.
78. Liang J, Zhang S, Li Q, Yu Y, Chen X, Zhang X. Review of secukinumab-induced adverse events of special interest and its potential pathogenesis. *Dermatol Ther.* 2022;35(8):e15599.

## Anexos

**Anexo 1:** Tabela de casos de Lúpus Eritematoso Sistêmico Induzido por Fármacos

Fármaco envolvido	Autores e ano publicação	Contexto clínico	Manifestações clínicas	Auto-anticorpos/ outras alterações laboratoriais	Intervalo livre até LE	Tratamento	Tempo até resolução
Terapêutica antirretroviral (TARV)	Mantis J <i>et al.</i> , 2017 (64)	F/35A, SIDA	Pele e articulações	ANAs+, AAHs+ e anti-dsDNA+	3 anos	HCQ	4 meses
Metimazol (anti-tiroideu)	Nikitopoulou E <i>et al.</i> , 2018 (53)	F/40A, D. Graves	Sintomas gerais Pele e articulações (vasculite ANCA + e/ou LE)	ANAs+ e ANCA+ (anti-MPO e anti-PR3), Leucopenia ↓C3 e C4	11 meses	PDN	6 semanas (remissão não completa)
	Beernaert L <i>et al.</i> , 2020 (11)	H/32A, D. Graves Deficiência seletiva de IgA	Sintomas gerais Pele, articulações, baço e rim Fenômeno de Raynaud	ANAs+, anti-dsDNA+, AAHs+, anti-nucleossoma+ e aCL+ Linfopenia e anemia Hipoalbuminemia Hipergamaglobulinemia ↓C3 e C4 Proteinúria	5 meses	HCQ, CC, ciclofosfamida e MM	6 meses
Clozapina (anti-psicótico)	Pathak S <i>et al.</i> , 2019 (51)	M/30A, esquizofrenia paranoide	Sintomas gerais Articulações e serosas (derrame pericárdico)	ANAs+ e anti-dsDNA+ Leucocitose e neutrofilia	-	HCQ e CC	3 meses
Hidralazina (vasodilatador)	Baradhi KM <i>et al.</i> , 2019 (24)	M/48A, HTA	Sintomas gerais Edema MI Rim	ANAs+, LAC+ e pANCA+ Anemia e leucopenia ↑ nitrogênio ureico e creatinina Hematúria e proteinúria	-	CC e ciclofosfamida	-
	Espinosa MC <i>et al.</i> , 2019 (15)	M/50A, sarcoidose e HTA	Pele e mucosas Vasculite ANCA +	ANAs+, AAHs+ e pANCA+ (anti-PR3) trombocitopenia ↓C3 e C4	1 ano	CC	1 ano
	Rahman MF <i>et al.</i> , 2019 (19)	M/48A, HTA	Edema MI Serosas (derrame pericárdico)	AAHs+ Anemia	-	Pericardiocentese	-

	Elkholy KO <i>et al.</i> , 2020 (68)	F/82A, HTA	Serosas (derrame pericárdico e pleural)	AAHs+ Anemia ↑Creatinina	-	Furosemina e anticoagulação Pericardiocentese	1 semana
	Khan N <i>et al.</i> , 2020 (25)	M/79A, HTA	Rim	ANAs+, AAHs+ e anti-dsDNA+ ↑Creatinina Hematúria e proteinúria	3 semanas	MPDN ev, MM e PDN	-
	Kirakossian D <i>et al.</i> , 2020 (14)	M/44A, HTA	Pele, articulações, esôfago, mediastino e serosas (derrame pleural)	ANAs+, AAHs, anti-dsDNA+, anti-Scl-70+ e LAC+ Anemia	-	HCQ e PDN (troca para clonidina e clortalidona)	-
	Padala S <i>et al.</i> , 2020 (26)	F/76A, HTA	Articulações, pulmão e rim (vasculite ANCA+)	ANA+, anti-dsDNA+ e pANCAs+ ↓C3	-	PDN, ciclofosfamida e rituximab	-
	Rubin RL <i>et al.</i> , 2020 (45)	F/36A, HTA	Sintomas gerais Pele e mucosas, articulações e serosas (pleura)	ANAs+ e pANCAs+ (anti-MPO e anti-PR3)	2 anos	PDN e meloxicam, HCQ e sulfadiazina	6-12 meses
	Wilson NR <i>et al.</i> , 2020 (69)	F/71A, HTA	Serosas (derrame pericárdico) AVC	ANAs+ e AAHs+ ↑C4	2 anos	Colchicina	2 semanas
	Brar Y <i>et al.</i> , 2022 (36)	M/73A, HTA	Sintomas gerais Serosas (derrame pleural)	ANAs+ e AAHs+ Pancitopenia	3 anos	-	2 meses
Hidroclorotiazida (diurético tiazídico)	Sosenko T <i>et al.</i> , 2019 (70)	M/57A, HTA	Sintomas gerais Articulações e serosas (derrame pericárdico)	AAHs+ e anti-cromatina+ Pancitopenia	15 anos	CC e AINEs PDN e HCQ	3 meses
Levetiracetam (anti-epilético)	Jennings T <i>et al.</i> , 2019 (55)	F/62A, epilepsia	Pele	ANAs+ Proteinúria ligeira	1 ano	PDN, HCQ, AZT e MM (troca por valproato)	3 mês
Agentes fitoterapeúticos	Abdul Rashid AM <i>et al.</i> , 2020 (29)	F/29A	Edema MI, Rim	ANAs+, anti-SSA+ e anti-SSB+ ↓C3 e C4	6 meses	PDN e HPBM, HCQ, IECA, ciclofosfamida ev	-

<i>(ginseng, pantaginis folium, orthosifonis, strobilanthes folium e retrofracti fructus)</i>							
Amiodarona (antiarrítmico) e clortalidona (diurético)	Selamet U <i>et al.</i> , 2020 (40)	F/69A, HTA e fibrilhação auricular Prévio LEIF por hidroclorotiazida	Pele e rim	ANAs+, AAHs+, anti-dsDNA+, e anti-Sm+ ↑Creatinina, Proteinúria	3 meses	CC	26 semanas
Isoniazida (antibiótico)	Adkinson BC <i>et al.</i> , 2020 (30)	H/33A, tuberculose pulmonar	Pulmão	ANAs+ e AAHs+	11 semanas	PDN	-
	Cerqueira A <i>et al.</i> , 2020 (48)	F/50A, tuberculose óssea	Sintomas gerais Serosas (derrame pleural)	ANAs+, AAHs+ e LAC+	9 meses		1 semanas (manifestações clínicas) 2 anos (AC)
Anbainuo (anti-TNF $\alpha$ )	Pan X <i>et al.</i> , 2021 (27)	F/25A, AR	Pele e mucosas, rim e SNC	ANAs+ e anti-dsDNA+ Trombocitopenia ↑Creatinina e proteinúria C3 ↓	2 meses	MPDN, PDN, HCQ e MM	14 semanas
Apixabano (anticoagulante)	Yang K <i>et al.</i> , 2021 (71)	H/86A, fibrilhação atrial	Sintomas gerais Pele (vasculite leucocitoclástica) pulmão	AAHs+ Leucopenia e trombocitopenia	15 dias	PDN	2 semanas
	Rakita U <i>et al.</i> , 2021 (28)	F/37A, HP de TVP	Pele e rim	ANAs+, anti-dsDNA+, anti-Sm+, anti-SSA+, aCL+ e B2GP1+ Hematúria e proteinúria Anemia e leucopenia ↓C3 e C4	2 meses	CC tópicos, HCQ, MM e PDN (troca por varfarina)	3 meses
Infliximab (anti-TNF $\alpha$ )	Fonseca A <i>et al.</i> , 2021 (63)	M/18A, DII	Serosas (pleura e pericárdio)	AAHs+ Leucocitose	-	CC e colchicina (troca por ustekinumab)	1 mês (AAHs)

	Rao S <i>et al.</i> , 2021 (72)	F/63A, DII	Pele, articulações, serosas e cérebro	ANAs+ ↓C3 e C4	-	HCQ, MM, CY MPDN Plasmaferese (troca para rituximab)	-
	Sieiro Santos C <i>et al.</i> , 2021 (44)	H/56A, espondilartrite HLA-B27 + e DII	Pele e articulações	ANAs+, anti-dsDNA+, IgM aCL+ e LAC+ Anemia ↓C4 Proteinúria	6 meses	PDN e HCQ	6 semanas
Regorafenib (inibidor multiquinase)	Strasma A <i>et al.</i> , 2021 (73)	M/70A, adenocarcinoma do cólon (metastizado)	Sintomas constitucionais e anasarca Pele, pulmão e rim	ANAs+ ↓K <sup>+</sup> , ↑Creatinina, proteinúria, hematuria e leucocitúria	3 meses	PDN, furosemida e K <sup>+</sup> ev	2 semanas
Tocilizumab (bloqueador dos recetores da interleucina 6)	Miyahara D <i>et al.</i> , 2021 (74)	M/60A, AR	Mucosas, serosas (derrame pleural e tamponamento cardíaco) e fígado	ANAs+ e anti-dsDNA+ Leucocitose ↑PCR e alteração da função hepática ↓C3 e C4	2 meses	Colchicina, AINEs (troca por MTX) Pericardiocentese	-
Vedolizumab (antagonista do recetor da intergrina)	Sedano R <i>et al.</i> , 2021 (75)	H/73A, DII	Pulmão	ANAs+ e AAHs+	5 meses	-	5 semanas
Zonisamida (anticonvulsante)	Safadi MG <i>et al.</i> , 2021 (39)	F/28A, epilepsia mioclónica de ausência juvenil	Pele e articulações	ANAs+	6 meses		3 semanas (manifestações clínicas)
Etossuximida (anticonvulsante)	Aly R <i>et al.</i> , 2022 (1)	F/10A, crises de ausência	Pele e rim	ANA+, anti-dsDNA+, AAHs+ e anti-Sm+ Teste de Coombs +	3 meses	CC ev (troca por valproato)	2 meses
Lamotrigina (antiepilético)	Dempsey H <i>et al.</i> , 2022 (41)	M/24A, depressão maior e ideações suicidas	Perda de peso Fígado e pâncreas	AAHs+, anti-dsDNA+, anti-Smith+, ASMA+, anti-PL+ e anti-Jo1+ Pancitopenia ↓C3	-	MPDN ev e HXC	-

Pfizer, BNT162b2 mRNA	Sagy I <i>et al.</i> , 2022 (65)	M/24A	Pele e articulações	ANAs+ e anti-cromatina+ ↓C3	7 dias (1ª dose)	HCQ, CC tópicos, etoricoxib	Meses
		M/23A	Sintomas gerais Pele, mucosas e sistema linfático	ANAs+, anti-SSA+ e B2GP1 IgG+ Coombs direto+ Pancitopenia	1 mês (2ª dose)	HCQ, PDN, AZT, fator estimulante de colônia dos granulócito, eltrombopag e etoricoxib	-
		M/56A	Articulações e sistema linfático	ANAs+, anti-dsDNA+ e anti-Sm+ ↓C3	1 mês (2ª dose)	HXC e entoricoxib	-
	Khanna U <i>et al.</i> , 2022 (42)	F/18A	Pele e Rim	ANAs+, anti-proteínas ribonucleares+ e anti-Sm+ Leucopenia ↑Creatinina e proteinúria ↓C3 e C4	1 semana (1ª dose)	CC e HXC	3 meses
Risanquizumab (anti-IL23)	Barber C <i>et al.</i> , 2022 (21)	F/25A, psoríase	Articulações	ANAs+ e AAHs+ C3, C4 ↓	15 meses	HXC (troca para ustequinumab)	10 meses
Terbinafina (anti-fúngico)	Hindosh N <i>et al.</i> , 2022 (3)	M/22A, HF de LEIF com a minociclina	Sintomas gerais Pele e rim	ANAs+, anti-SSA e anti-SSB+ ↓C3 e C4	2 semanas	CC ev, HXC e MM	3 meses (melhoria clínica)

A: anos; AAHs: anticorpos anti-histona; aCL: anticorpo anticardiolipina, ANAs: anticorpos antinucleares; ANCA: anticorpos anti-citoplasmáticos do neutrófilo; anti-dsDNA: anticorpos anti fita dupla do DNA; anti-MPO: anticorpo anti-mieloperoxidase; anti-PR3: anticorpo anti proteinase 3; anti-Scl-70: anticorpo anti-DNA topoisomerase I; anti-Sm: anticorpo anti-Smith; anti-TNF $\alpha$ : inibidor do fator de necrose tumoral alfa; AR: artrite reumatoide; ASMA: anticorpos anti-músculo liso; AZT: Azatioprina; CC: corticosteroides; CY: ciclosporina; D: doença; DII: doença inflamatória intestinal; ev: endovenoso; F: feminino; HCQ: hidroxicloroquina; HF: história familiar; HP: história pessoal; HPBM: heparina de baixo peso molecular; HTA: hipertensão; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; K<sup>+</sup>: potássio; LAC: anticorpo anticoagulante lúpico; LES: lúpus eritematoso sistêmico; M: masculino; MI: membros inferiores; MM: micofenolato de mofetil; MPDN: metilprednisolona; MTX: Metotrexato; PDN: prednisolona; SIDA: síndrome de imunodeficiência adquirida; Sind: síndrome; SNC: sistema nervoso central; TARV: terapêutica antirretroviral (emtricitabina, rilpivirina e tenofovir disoproxil); TVP: trombose venosa profunda

**Anexo 2:** Tabela de casos de Lúpus Eritematoso Cutâneo induzido por fármacos

Fármaco envolvido	Autores e ano publicação	Contexto clínico	Manifestações clínicas	Auto-anticorpos/ outras alterações	Intervalo livre até LE	Tratamento	Tempo até resolução
Abatacept (imunomodulador)	Tarazi M <i>et al.</i> , 2018 (43)	F/66A, AR	LECS (fotodistribuído) Alopécia e fadiga	ANAs+, AAHs+, anti-dsDNA+, anti-Sm+ e anti-RNP+ Anemia, leucopenia	4 meses	PDN, quinacrina e HXC	3 meses
Lamotrigina (antiepilético)	Batra J <i>et al.</i> , 2018 (76)	F/22A, crises tónico-clónicas	LECS (vesículas, crostas e erosões) Fotossensibilidade Ulceração oral	ANAs+, anti-SSA+ e anti-SSB+	8 semanas	PDN (troca por levetiracetam)	5 dias (manifestações cutâneas)
Pirfenidona (agente anti-fibrótico)	Kelly AS <i>et al.</i> , 2018 (77)	F/54A, fibrose pulmonar idiopática HP de fototerapia (12 meses antes)	LECS (fotodistribuído)	anti-dsDNA+ Linfopenia	8 semanas	CC tópicos	4 semanas
Timolol tópico (beta-bloqueante)	Bilewicz-Stebel M <i>et al.</i> , 2018 (58)	F/78A, glaucoma	LECS (fotodistribuído)	Anti-SSA+ Ligeira leucopenia	4 semanas	anti-histamínicos e CC tópicos (troca por bimatoprost)	4 semanas
Imunoglobulina intravenosa	Jennings T <i>et al.</i> , 2019 (59)	F/50A, polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica	LECC (face e orelhas; fotodistribuído)	-	7 meses	CC e TRC tópico (sem suspensão da imunoglobulina)	-
Gemcitabina (composto 5-fluorouracil)	Cornacchia MA <i>et al.</i> , 2019 (13)	F/88A, adenocarcinoma ductal do pâncreas	LECS (fotodistribuído)	ANAs+, anti-SSA+ e anti-SSB+	2 semanas	CC tópicos e sistémicos	3 meses
		M/67A, adenocarcinoma ductal do pâncreas HP de DTC não especificada	LECS (fotodistribuído) Úlceras orais	ANAs+ e anti-SSA+ Pancitopenia	1 semana	CC tópicos e sistémicos e quinacrina	4 meses
Olmesartan	Gray T <i>et al.</i> , 2019 (18)	M/66A, HTA	LECS (fotodistribuído)	ANAs+ e anti-SSA+	8 semanas	CC tópicos	3 semanas

(antagonista dos receptores da angiotensina)							
Ustekinumab (inibidor seletivo da IL-12 e IL-23)	Tierney E <i>et al.</i> , 2019 (32)	F/68A, psoríase	LECS (fotodistribuído)	ANAs+, anti-SSA+, anti-SSB+ e anti-Jo1+	4 semanas	CC tópicos e sistêmicos e HCQ	8-10 semanas
Adalimumab (anti-TNF $\alpha$ )	Brehon A <i>et al.</i> , 2020 (35)	F/30A, AR	LECC (face e braços) Alopécia cicatricial	AAHs+ e anti-dsDNA+	24 meses	HCQ	3 meses
		F/53A, espondilite anquilosante e DII	LECC Alopécia cicatricial	AAHs+, anti-dsDNA+, e anti-smith+	48 meses	HCQ e CC	Doença refratária no follow-up de 18 meses
	Shabeeb N <i>et al.</i> , 2021 (31)	F/59A, AR	" <i>chilblain lupus</i> " (dedos mãos e pés)	ANAs+ e ANCA+	15 anos	CC tópicos e HCQ, (sem necessidade de suspensão do adalimumab)	-
Adalimumab (ADA) (anti-TNF $\alpha$ ) e Tocilizumab (TCZ) (inibidor do recetor da interleucina 6)	Yoshikawa N <i>et al.</i> , 2020 (62)	F/54A, AR, Sínd. Sjögren	LECS e penfigoide bolhoso (ADA) LECS, úlceras orais, erupção bolhosa (TCZ)	anti-SSA+, anti-DNA+ e anti-dsDNA+ ↓C3 e C4 Pancitopenia (ADA/TCZ) ↓C3 e C4 Disf. hepática (TCZ)	-	Suspensão do ADA + CC tópico e doxícilina Suspensão do TCZ + PDN	-
Certolizumab pegol (anti-TNF $\alpha$ )	Brehon A <i>et al.</i> , 2020 (35)	F/38A, AR	LESC (braços e orelhas)	AAHs+, anti-dsDNA+, e anti-SSA+	2 meses	HXC e CC tópicos	3 meses
5-FU sistêmico	Cohen PR <i>et al.</i> , 2020 (47)	F/65A, carcinoma ductal invasivo da mama	LECC (face) telangiectasias (zonas pré-auriculares)	ANAs+ e anti-dsDNA+	3 semanas após primeira infusão	CC tópicos (interrompidos) Quimioterapia, 5-FU sistêmico, dexametasona EV	4-17 semanas



Palbociclib (inibidor da cinase 4 e 6)	Russell-Goldman E <i>et al.</i> , 2020 (17)	F/73A, D. óssea metastática (carcinoma túbulo- lobular invasivo da mama)	LECS (fotodistribuído)	anti-SSA+	5 semanas	Triamcinolona	1 mês
Abatacept (imunomodulador)	Zamora E <i>et al.</i> , 2021 (6)	F/73A, HP de LECS e AR	LECS	ANAs +, anti-SSA+ e anti-SSB+	1 mês	Tracolimus tópico, CC e HXC (troca para tocilizumab)	6 meses
Amlodipina (BCC) e Omeprazol (IBP)	Keyes E <i>et al.</i> , 2021 (5)	F/74A, HP de LECC, LES e síndrome de Sjorgren	LECS (fotodistribuído)	ANAs+, AAHs+, anti- SSA+ e anti-dsDNA+ ↓C3 e C4	3 meses	Quinacrina, HXC e ranitidina	-
Etarnecept (anti-TNF $\alpha$ )	Shabeeb N <i>et al.</i> , 2021 (31)	F/36A, espondilartropatia HLA-B27 +	" <i>chilblain lupus</i> " Aftas no palato Fenómeno de Raynaud	ANAs+ e AAHs+ Pancitopenia	10 semanas	PDN, HXC e CC tópico	-
	Sieiro Santos C <i>et al.</i> , 2021 (44)	F/39A, AR	LECS (fotodistribuído)	ANAs+ e anti-dsDNA+ ↓C3 Leucopenia	2 meses	HXC e PDN	6 semanas
Hidroclorotiazida (diurético tiazídicos)	Keyes E <i>et al.</i> , 2021 (5)	F, 65 anos, história de LES e HTA	LECS	ANAs+, anti-SSA+ e anti-SSB+ ↓C4	1 ano	HXC	6 semanas
Infliximab (anti-TNF $\alpha$ )	Shabeeb N <i>et al.</i> , 2021 (31)	F/33A, D. de Behçet	" <i>chilblain lupus</i> " (dedos e cotovelos)	ANAs+	7,5 anos	CC tópicos e HXC, (sem necessidade de suspensão do infliximab)	-
Inibidores da tirosina cinase do EGFR (Erlotinib, osimertinib e	Ferro A <i>et al.</i> , 2021 (67)	F/71A, adenocarcinoma do pulmão, estadio IV	LECS (tronco e braços)	ANAs+ e EMAs+	1 mês	CC tópicos e sistêmicos e anti- histamínicos (troca por osimertinib)  CC sistêmicos	Sem melhoria completa

carboplatina + gencitabina)						(troca por carboplatina + gencitabina - nova recaída)	
Pantoprazol (IBP)	Keyes E <i>et al.</i> , 2021 (5)	F/66A, HP LES	LECS (peito e costas, braços e pernas)	ANAs+ e anti-SSA+ ↓C3	2 meses	-	1 ano
Tofacitinib (inibidor da JAK)	Apaydin H <i>et al.</i> , 2021 (52)	F/46A, AR	LECS	ANAs+, AAHs+, anti-dsDNA+, anti-SSA+, LAC+ e B2GP1+	3 meses	-	6 meses
Secukinumab (inibidor da interleucina 17)	Liang J <i>et al.</i> , 2022 (78)	F/52A, psoríase	LECS (fotodistribuído)	-	36 semanas	CC tópicos	-
		M/62A, psoríase	LECS (face e cotovelo)	-	4 semanas	CC tópicos	-
		F/39A, psoríase	-	-	8 semanas	CC tópicos	-
		F/58A, psoríase	-	-	32 semanas	-	-

A: anos; AAHs: anticorpos anti-histona; aCL: anticorpo anticardiolipina; ADA: adalimumab; ANAs: anticorpos antinucleares; ANCA: anticorpos anti-citoplasmáticos do neutrófilo; anti-B2GP1: anticorpo anti beta 2 glicoproteína; anti-dsDNA: anticorpos anti fita dupla do DNA; anti-MPO: anticorpo anti-mieloperoxidase; anti-PR3: anticorpo anti proteinase 3; anti-RNP: anticorpo anti-ribonucleoproteína; anti-Sm: anticorpo anti-Smith; anti-TNF $\alpha$ : inibidor do fator de necrose tumoral alfa; AR: artrite reumatoide; AZT: Azatioprina; BCC: bloqueador dos canais de cálcio; CC: corticosteroides; CY: ciclosporina; D: doença; DII: doença inflamatória intestinal; EMAs: anticorpos anti-endomísio; ev: endovenoso; F: feminino; HCQ: hidroxicloroquina; HF: história familiar; HP: história pessoal; HPBM: heparina de baixo peso molecular; HTA: hipertensão; IBP: inibidor da bomba de prótons; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; LAC: anticoagulante lúpico; LECC: lúpus eritematoso cutâneo crónico; LECS: lúpus eritematoso cutâneo subagudo; LES: lúpus eritematoso sistémico; M: masculino; MI: membros inferiores; MM: micofenolato de mofetil; MPDN: metilprednisolona; MTX: Metotrexato; PDN: prednisolona; Sind: síndrome; TCZ: tocilizumab; 5-FU: 5-fluorouracil