

RELATO DE LÚPUS INDUZIDO POR CIPROFLOXACINO EM PACIENTE ATENDIDO EM UM HOSPITAL MILITAR TERCIÁRIO

REPORT OF CIPROFLOXACIN-INDUCED LUPUS IN A PATIENT TREATED IN A
TERTIARY MILITARY HOSPITAL

Fabiano Guerra Sanches

Médico, Hospital Geral de Curitiba, Curitiba-PR, fabianoguerra@bol.com.br

Liliane Gatti

Médica, Hospital Geral de Curitiba, Curitiba- PR, lilianegatti@hotmail.com

Eduardo Albanske Raboni

Médico, Hospital Geral de Curitiba, Curitiba- PR, eduardo.raboni@hotmail.com

Ana Beatriz Guimarães Artigas

Médica, Hospital Geral de Curitiba, Curitiba- PR, anabartigas@gmail.com

Gian Pires Franchini

Médico, Hospital Geral de Curitiba, Curitiba- PR, gianfranchini@gmail.com

Resumo

O lúpus induzido por droga (LID) é uma doença autoimune associada ao uso de algumas medicações, com clínica e sorologia semelhantes ao encontrado no lúpus eritematoso sistêmico. O objetivo desse relato de caso é ampliar o conhecimento relacionado ao LID, para tornar a suspeição e o diagnóstico dessa doença precoces. O caso descrito é de um paciente masculino, 90 anos, com queixa de dispneia, dor ventilatório dependente e astenia, em uso

de ciprofloxacino há 4 anos para tratamento de osteomielite crônica. O paciente apresentava pleurite e pericardite, associadas a derrame pleural. Após exames complementares e análise do líquido pleural compatível com exsudato, foram descartados infecção e tromboembolismo pulmonar e a hipótese de lúpus induzido por droga foi apoiada por exames sorológicos compatíveis com a patogenia. A medicação antibiótica foi suspensa e o paciente encontra-se em recuperação clínica.

Palavras-chave: lúpus induzidos por droga; ciprofloxacino; anticorpos anti-histona.

Abstract

Drug induced lupus (DIL) is an autoimmune disease related to the use of medications, and manifests with clinical and laboratory like those found in systemic lupus erythematosus. The aim of this case report is expanded knowledge about DIL, promoting early suspect and diagnosis. The case presents a 90-year-old man, complaining of dyspnea, breathing-related pain and fatigue, on 4-year ciprofloxacin use for osteomyelitis. Patient showed pleuritis and pericarditis, associated with pleural effusion. After additional exams and pleural fluid analysis consistent with exudate, pulmonary thromboembolism and pneumonia were disregarded, and the hypothesis of drug induced lupus was confirmed by serological tests. Ciprofloxacin was discontinued and patient is in health recovery.

Keywords: drug-induces lupus; ciprofloxacin; antihistone antibodies.

INTRODUÇÃO

Apresentamos o caso de um paciente com manifestações sistêmicas de LID relacionado ao uso de ciprofloxacino.

Paciente masculino, 90 anos, aposentado, procurou atendimento em outubro/2021 por queixa de dispneia, dor pleurítica e astenia ao deambular trechos curtos, associada a tosse seca de início recente. Na admissão apresentava-se normotenso, eupneico, normocárdico e saturação de 92% em ar ambiente, afebril.

O paciente era portador de hipotireoidismo, em uso de levotiroxina 75 mcg ao dia, além de gastrite crônica em uso de pantoprazol 40 mg ao dia. Fazia uso de ácido acetilsalicílico, sem indicação identificada, e de ciprofloxacino 500 mg por dia desde 2017 para o tratamento

de osteomielite crônica. Não tabagista e não etilista, sem evidência de doença arterial coronariana. Imunizado para SARS-CoV-2 com três doses (dose de reforço em setembro de 2021).

O quadro clínico de osteomielite crônica se desenvolveu após uma cirurgia ortopédica para substituição de prótese de quadril esquerda realizada há anos antes. Vinte dias após a cirurgia, apresentou quadro infeccioso local, com necessidade de drenagem cirúrgica e uso de antibioticoterapia (orientada por cultura e teste de sensibilidade de microrganismo *Escherichia coli* ESBL). Após o procedimento paliativo, o paciente apresenta até hoje ponto de drenagem espontâneo em região trocantérica esquerda.

Ao exame físico apresentava-se emagrecido, levemente hipocorado, orientado em tempo e espaço, avaliação cardiovascular e abdominal sem alterações; exame pulmonar com murmúrio vesicular abolido em base direita. Membros inferiores sem edema e ferida puntiforme em região trocantérica esquerda com saída de secreção seropurulenta, sem sinais flogísticos locais.

Relacionada à admissão atual, iniciou-se a investigação por suspeita inicial de infecção de sítio pulmonar. Os exames laboratoriais na admissão não apresentavam sinais evidentes de infecção, somente d-dímero acima do limite de referência (> 5.000), insuficiência renal aguda AKIN 1 e provas inflamatórias (VHS e PCR) elevados. Foi descartada infecção por SARS-CoV-2 por teste RT-PCR negativo; sorologias para hepatite C, hepatite B e HIV negativas e evidência laboratorial com confirmação clínica de sífilis tratada previamente. A imagem tomográfica do tórax apontou atelectasia laminar em base pulmonar direita com pequeno derrame pleural, sem sinais de consolidação ou processo inflamatório infeccioso, além de derrame pericárdico e tronco de artéria pulmonar de calibre normal.

Devido às alterações de imagem e ao d-dímero elevado, aventou-se a hipótese de tromboembolismo pulmonar, para o qual não foi realizada angio tomografia pulmonar devido à insuficiência renal. Realizada ultrassonografia doppler de membros inferiores, que descartou trombose venosa profunda; ecocardiograma trans torácico com fração de ejeção preservada, ventrículo esquerdo sem alterações, derrame pericárdico discreto sem sinais de restrição diastólica. Foi iniciada anticoagulação oral e paciente recebeu alta hospitalar com plano de realização de cintilografia pulmonar ambulatorial.

O paciente procurou atendimento um mês após a alta hospitalar, com persistência da queixa inicial, e foi readmitido para nova investigação. Os exames laboratoriais não apresentaram alterações expressivas em relação à primeira admissão. Prosseguiu-se com a

realização de angio tomografia por melhora da função renal que não demonstrou sinais de tromboembolismo pulmonar, mas apresentou leve aumento do derrame pleural em comparação à imagem anterior (figura 1).

Foi suspensa a anticoagulação e optado por prosseguir com toracocentese diagnóstica. A avaliação do líquido pleural evidenciou aspecto característico de exsudato e citologia oncológica negativa. Foi descartada tuberculose por meio de interferon gama não reagente. Afastadas as hipóteses de infecção e tromboembolismo pulmonar, iniciou-se investigação para doenças relacionadas a autoimunidade.

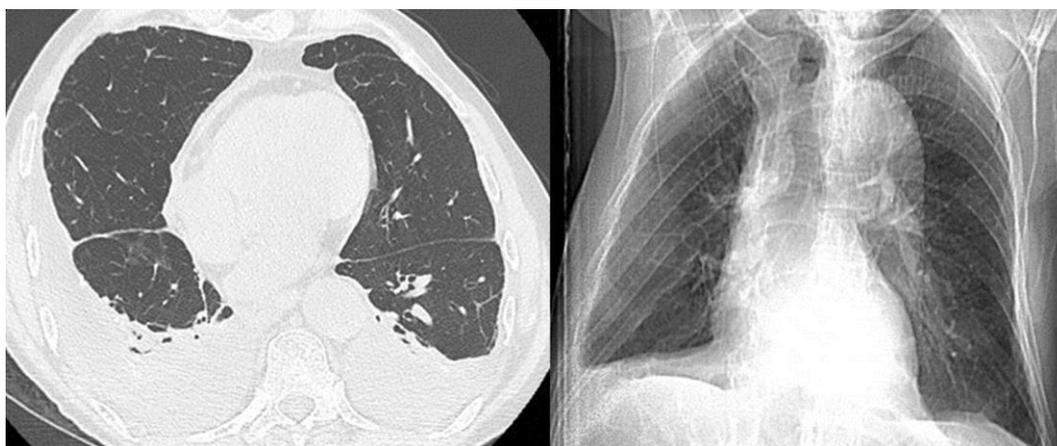


Figura 01 – Tomografia computadorizada de tórax cortes axial e coronal mostrando área de derrame pleural.

Apresentou fator reumatoide negativo, fator antinuclear positivo em títulos de 1/640 com padrão nuclear homogêneo. Anti-DNA, anti-RO, anti-La, anti-RNP e anti-Sm não reagentes, complemento C3 e C4 e eletroforese de proteínas normais. Os marcadores tumorais CEA e CA-125 também foram negativos. Devido ao fator antinuclear reagente e a clínica do paciente, aventou-se a hipótese de lúpus induzido por droga, confirmada por exame de anticorpo anti-histona fortemente positivo.

Foi suspensa a medicação com ciprofloxacino por suspeita de correlação com as alterações apresentadas. Iniciou-se uma nova antibioticoterapia com outra substância de acordo com a sensibilidade verificada no antibiograma. O paciente apresenta melhora clínica

parcial até o momento, sem novos exames de imagem realizados, com controles laboratoriais estáveis.

DISCUSSÃO

O lúpus induzido por droga (LID) é uma doença autoimune com primeiros relatos dos anos de 1945, relacionados com a medicação sulfadiazina. De todos os casos anuais de lúpus eritematoso sistêmico (LES), cerca de 30 mil por ano, 10% correspondem ao LID (CHANG; GERSHWIN, 2011).

O perfil de paciente acometido pelo LID é diferente do LES. A proporção de casos é semelhante entre homens e mulheres e acomete uma população com idade mais avançada em relação ao LES. O envolvimento sistêmico de órgãos é mais raro (VASOO, 2006; BORCHERS; KEEN; GERSHWIN, 2007).

As medicações com possibilidade de envolvimento no desenvolvimento de LID compõem uma extensa lista. Alguns autores as dividem em duas classificações: a primeira relacionada ao risco de desenvolver LID, baixo, moderado e alto risco; e a segunda quanto a possibilidade de correlação da droga com o quadro clínico, classificada como definitiva, provável, possível e recentemente reportada (ANTONOV; KAZANDJIEVA; ETUGOV; GOSPODINOV; TSANKOV, 2004; HE; SAWALHA, 2018). O ciprofloxacino, medicação envolvida no caso, é classificada como possível indutora de LID (ANTONOV; KAZANDJIEVA; ETUGOV; GOSPODINOV; TSANKOV, 2004). Na tabela 1 é possível identificar algumas medicações de acordo com a classificação de possibilidade de correlação.

Tabela 01 - Medicções relacionadas ao lúpus induzido. Adaptada de Antonov et al.

DEFINITIVAMENTE CAPAZES	PROVÁVEL	POSSÍVEL	RECENTE REPORTADAS
	Sulfasalazina		
Hidralazina	Propiltiluracil, metimazol	Penicilina	Interleucina 2
Procainamida	Beta bloqueadores	Ciprofloxacino	Clozapina
Isonidazida	Hidroclorotiazida	Clonidina	Clobazan
Metildopa	Anticonvulsivantes:	Tetraciclina	Infliximab
Clorpromazina	carbamazepina, fenitoína,	Lítio	Etanercept
	valproato	Antiinflamatórios	Bupropiona
	Estatinas		

Fonte: Adaptado Antonev et al.

As medicações tradicionalmente associadas ao LID são a hidralazina e a procainamida, classificadas como alto risco para o desenvolvimento de LID. Os anti-TNF, medicações mais recentes e sobre as quais é dada especial atenção, são classificadas no grupo de recentemente reportados (HE; SAWALHA, 2018).

O desenvolvimento do LID não tem mecanismo fisiopatológico bem estabelecido, mas vários fatores podem contribuir para o seu aparecimento. A suscetibilidade genética é uma hipótese reforçada pela incidência maior de LID em pessoas que possuem relato familiar de alguma forma de lúpus na família (JIANG; KHURSIGARA; RUBIN, 1994). As interações com o meio, as comorbidades do paciente e também a capacidade da droga em induzir alterações na resposta imune também estão relacionados na fisiopatologia (CHANG; GERSHWIN, 2011).

Os estudos apontam para alguns mecanismos envolvidos. Algumas pessoas, caracterizadas como “acetiladores lentos”, possuem uma depuração lenta das substâncias intermediárias produzidas pela metabolização de determinadas medicações, as quais permanecem na circulação e podem estimular a perda de tolerância do sistema autoimune pela produção de radicais livres (A KRETZ-ROMMEL; DUNCAN; RUBIN, 1997; MOTA; HADDAD; LIMA; CARVALHO; MUNIZ-JUNQUEIRA; SANTOS NETO; LIMA, 2007).

Outras medicações inibem a atividade de macrófagos, acumulando nucleossomos no sangue periférico que induzem a resposta autoimune (CHANG; GERSHWIN, 2011). Há hipóteses de fármacos que induzem alteração de função de linfócitos por interferir na metilação do DNA dessas células (PRETEL; MARQUÈS; ESPAÑA, 2014). De modo geral, cada droga é responsável por seu próprio meio fisiopatológico, que por fim gera uma falha de sinalização nos mecanismos de autoimunidade e as manifestações clínicas do LID.

Em relação ao ciprofloxacino, medicação à qual associamos o LID do caso, não encontramos estudos ou relatos que abordem especificamente a sua associação com LID. Os relatos encontrados se referem à indução de *flares* do LES prévio pela medicação, com a hipótese de que o mecanismo ocorreria em pacientes com alteração no citocromo p450, resultando em metabólitos tóxicos que agem na autoimunidade (LIAQAT; BARLAS; BARLAS; KHURRAM; LIAQAT, 2020).

A clínica do LID pode apresentar manifestações cutâneas, assemelhando-se ao lúpus eritematoso cutâneo subagudo, ou sistêmicas com predomínio de artralgia, mialgia, serosite e sintomas constitucionais como febre, anorexia e astenia (PRETEL; MARQUÈS; ESPAÑA, 2014). No caso do nosso paciente, as manifestações se apresentaram de forma sistêmica com serosite (pleurite e pericardite) e sintomas constitucionais.

Não existem critérios bem estabelecidos para o diagnóstico de LID e não há possibilidade de extrapolar os critérios de LES para o LID, devido a ampla apresentação clínica (CHANG; GERSHWIN, 2011). A suspeição deve ocorrer em pacientes que desenvolvem clínica de LES após meses a anos de uso de uma medicação, apresentam anticorpo antinúcleo positivo, sem história prévia de LES e sem envolvimento renal ou neurológico e, além disso, apresentam melhora após a retirada da medicação (PRETEL; MARQUÈS; ESPAÑA, 2014; BORCHERS; KEEN; GERSHWIN, 2007).

Os exames sorológicos podem apoiar o diagnóstico de LID, com achado de anticorpos anti-histona positivo e ausência de anti-DNA, anti-Ro e anti-La. O padrão de anticorpos antinúcleo em geral é homogêneo, porque se dirige para as histonas. O anticorpo anti-histona, mais comumente associado ao LID, não é específico da doença, mas está presente em 90% dos casos de LID (PRETEL; MARQUÈS; ESPAÑA, 2014). No caso relatado, as características sorológicas apresentam o perfil descrito, com fator antinúcleo homogêneo, anticorpos anti-DNA negativo e anticorpos anti-histona positivo, o que corrobora para a hipótese de LID.

Em relação ao tratamento, a retirada do fármaco é a primeira conduta. As manifestações podem demorar de semanas a meses para a resolução completa e em caso

de sintomas persistentes é possível empregar o uso de corticoterapia e até medicações imunossupressoras (CHANG; GERSHWIN, 2011; PRETEL; MARQUÈS; ESPAÑA, 2014). Os anticorpos podem desaparecer depois da retirada das medicações, mas também podem persistir por meses (GROSSMAN; BARLAND, 1981).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É esperado um aumento no número de casos de LID, devido ao surgimento de novas medicações, especialmente as drogas relacionadas à modulação do sistema imune, como os anti-TNF (PRETEL; MARQUÈS; ESPAÑA, 2014). Considerando esse crescimento, a suspeição do LID torna-se ainda mais essencial, importante para o diagnóstico precoce e possibilidade de propiciar melhora da qualidade de vida dos pacientes acometidos por essa enfermidade.

REFERÊNCIAS

CHANG, Christopher; GERSHWIN, M. Eric. Drug-Induced Lúpus Erythematosus. **Drug Safety**, [S.L.], v. 34, n. 5, p. 357-374, maio 2011. Springer Science and Business Media LLC.

VASOO, S. Drug-induced lúpus: an update. **Lúpus**, [S.L.], v. 15, n. 11, p. 757-761, nov. 2006. SAGE Publications.

PRETEL, M.; MARQUÈS, L.; ESPAÑA, A.. Lúpus eritematoso inducido por fármacos. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, [S.L.], v. 105, n. 1, p. 18-30, jan. 2014. Elsevier BV.

BORCHERS, A. T.; KEEN, C. L.; GERSHWIN, M. E.. Drug-Induced Lúpus. **Annals Of The New York Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 1108, n. 1, p. 166-182, 1 jun. 2007. Wiley.

ANTONOV, Dimitar; KAZANDJIEVA, Jana; ETUGOV, Doncho; GOSPODINOV, Dimitar; TSANKOV, Nikolai. Drug-induced lúpus erythematosus. **Clinics In Dermatology**, [S.L.], v. 22, n. 2, p. 157-166, mar. 2004. Elsevier BV.

HE, Ye; SAWALHA, Amr H.. Drug-induced lúpus erythematosus: an update on drugs and mechanisms. **Current Opinion In Rheumatology**, [S.L.], v. 30, n. 5, p. 490-497, set. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

JIANG, Xiaoxia; KHURSIGARA, Gus; RUBIN, Robert L.. Transformation of Lúpus-Inducing Drugs to Cytotoxic Products by Activated Neutrophils. **Science**, [S.L.], v. 266, n. 5186, p. 810-813, 4 nov. 1994. American Association for the Advancement of Science (AAAS).

A KRETZ-ROMMEL,; DUNCAN, S R; RUBIN, R L. Autoimmunity caused by disruption of central T cell tolerance. A murine model of drug-induced lúpus. **Journal Of Clinical Investigation**, [S.L.], v. 99, n. 8, p. 1888-1896, 15 abr. 1997. American Society for Clinical Investigation.

MOTA, Licia Maria Henrique da; HADDAD, Gustavo Pavlik; LIMA, Rodrigo Aires Corrêa; CARVALHO, Jozélio Freire de; MUNIZ-JUNQUEIRA, Maria Imaculada; SANTOS NETO, Leopoldo Luiz dos; LIMA, Francisco Aires Corrêa. Lúpus induzido por drogas: da imunologia básica à aplicada. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [S.L.], v. 47, n. 6, p. 431-437, dez. 2007. Springer Science and Business Media LLC.

LIAQAT, Adnan *et al.* Ciprofloxacin-Induced Reaction Imitating a Lúpus Flare: a case report. **Cureus**, [S.L.], p. 1-4, 28 maio 2020. Cureus, Inc..

GROSSMAN, Leonard; BARLAND, Peter. Histone reactivity of drug-induced antinuclear antibodies. **Arthritis & Rheumatism**, [S.L.], v. 24, n. 7, p. 927-931, jul. 1981. Wiley.

SOBRE OS AUTORES

Autor 1: Graduado em Medicina pela Universidade Iguazu (2011). Residência Médica em Infectologia pela Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ (2018). Pós-graduação em Ciências Militares pela Escola de Saúde do Exército (2012). Chefe da enfermaria de Clínica Médica do Hospital Geral de Curitiba - HGeC. Email: fabianoguerra@bol.com.br.

Autor 2: Graduada em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná (2020). Médica Residente no programa de Clínica Médica do Hospital de Clínicas do Paraná (HC-UFPR) desde 2022. Médica adjunta da enfermaria de Clínica Médica do Hospital Geral de Curitiba - HGeC. Email: lilianegatti@hotmail.com.

Autor 3: Graduado em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná (2020). Médico Residente no programa de Clínica Médica do Hospital Universitário Cajuru (HUC) desde 2022. Médico adjunto da enfermaria de Clínica Médica do Hospital Geral de Curitiba - HGeC. Email: eduardo.raboni@hotmail.com.

Autor 4: Graduada em Medicina pela Universidade Federal do Paraná (2013). Residência Médica em Clínica Médica (2016) e Reumatologia (2019) pelo Hospital das Clínicas da UFPR. Médica adjunta da enfermaria de Clínica Médica do Hospital Geral de Curitiba - HGeC. Email: anabartigas@gmail.com.

Autor 5: Graduado em Medicina pela Universidade Gama Filho (2011). Pós-graduação em Endocrinologia pela Santa Casca de Misericórdia do Rio de Janeiro (2018) e Pós-graduação em Ciências Militares pela Escola de Saúde do Exército (2020). Médico adjunto da enfermaria de Clínica Médica do Hospital Geral de Curitiba - HGeC. Email: gianfranchini@gmail.com.