



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE EDUCAÇÃO TUTORIAL (PET-FARMÁCIA)

1ª CONSULTORIA ACADÊMICA – DISCIPLINA: FARMACOTERAPIA

Bolsista: Isabelle de Farias Oliveira – Graduanda do 7º período

Orientada por: Profa. Dra. Marianna Vieira Sobral

A UTILIZAÇÃO DE ANTIMALÁRICOS NA TERAPIA FARMACOLÓGICA DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) consiste em uma doença crônica e de caráter autoimune que acomete múltiplos órgãos com quadros clínicos heterogêneos e amplo espectro de apresentação compreendendo desde sinais e sintomas leves a exemplo do *rash* cutâneo, artrite não erosiva e linfadenopatia, até manifestações graves e potencialmente fatais, tais como nefrite lúpica, lúpus neuropsiquiátrico, disfunções hematológicas e síndrome do anticorpo antifosfolípide (TSOKOS, 2011; VOSS et al., 2013).

Tal enfermidade é caracterizada pelo desenvolvimento de autoimunidade mediante a hipersensibilidade do tipo III, na qual há a formação de imunocomplexos (antígenos complexados a anticorpos) que se depositam nas paredes dos vasos sanguíneos ocasionando inflamação intensa e a posterior destruição do vaso (BAX et al., 2011; KUMAR; ABBAS, 2013).

Sua etiologia ainda é desconhecida, no entanto, acredita-se que está relacionada à susceptibilidade genética do portador sendo desencadeada por

agressões ambientais como radiação, fatores hormonais e emocionais, agentes químicos e infecções virais (THANGAVELU et al.,2010).

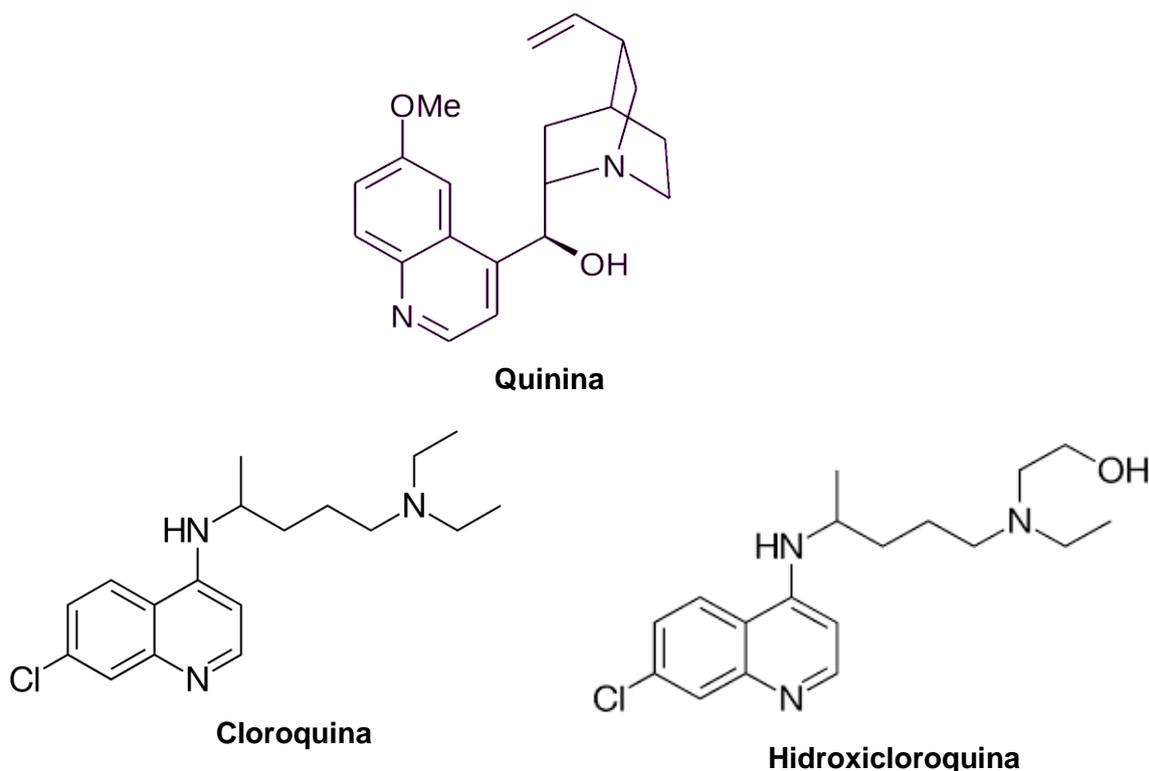
O LES trata-se de uma doença cosmopolita, com descrição em todos os continentes, entretanto, apresenta divergências na incidência entre diferentes países. No Brasil, estima-se a prevalência de 8,7 casos a cada 100.000 habitantes, sendo a população feminina em idade fértil a mais acometida (PINELES et al., 2011; MINA; BRUNNER, 2013). A mortalidade dos indivíduos acometidos com LES é cerca de 3 a 5 vezes maior do que a da população geral, estando associada a atividade inflamatória da doença, principalmente quando há acometimento renal, cardiovascular e do sistema nervoso (MONTICIELO et al., 2012).

Dessa forma, a LES configura-se como uma enfermidade de grande relevância clínica, uma vez que seu aparecimento está relacionado à altas taxas de morbimortalidade e devido ao fato que seu desenvolvimento na população brasileira está em ascensão nos últimos anos (MINA; BRUNNER, 2013).

O tratamento do LES envolve a terapia não farmacológica e farmacológica. O tratamento farmacológico deve ser individualizado para cada portador, considerando os órgãos ou sistemas que estão comprometidos e sua gravidade de acometimento. Uma das classes farmacológicas mais utilizadas no tratamento do lúpus são os antimaláricos. A hidroxicloroquina e a cloroquina constituem os principais medicamentos dessa classe (SATO et al., 2002).

A quinina trata-se de um alcaloide com ação antimalárica extraída da casca de uma árvore denominada cinchona (*Cinchona L.*) pertencente à família *Rubiaceae*, sendo muito comum na região dos Andes no Peru. Por volta de 1934, com base na estrutura da quinina, a quinacrina foi sintetizada. Anos depois, em 1940, foram sintetizadas a cloroquina e a hidroxicloroquina (Figura 1) (PONCHET, 2005; MURPHY; LISNEVSKAIA; ISENBERG, 2013).

Figura 1 – Estrutura da quinina e de seus derivados



Fonte: esacademic.com

O uso dos antimaláricos no tratamento do LES foi inicialmente descrito por Payne em 1894, ao usar quinina no tratamento do eritema facial decorrente do LES no Hospital St. Thomas nos Estados Unidos. Mais tarde, durante a segunda guerra mundial, médicos britânicos observaram que soldados com lúpus eritematoso e artrite inflamatória melhoravam após seu uso. Posteriormente, na década de 90, o Grupo Canadense de Estudo de Hidroxicloroquina constatou a ação benéfica no controle dos sintomas, assim como a redução das doses de corticosteroides utilizados em portadores de LES com atividade discreta em um estudo randômico duplo-cego (PONCHET, 2005).

Dessa forma, os antimaláricos são efetivos na contenção das manifestações cutâneas e musculoesqueléticas do LES, bem como evita a utilização de corticosteroides e auxilia no controle da dislipidemia e hipercoagulabilidade nos indivíduos acometidos. A resposta terapêutica ocorre após quatro a seis semanas de uso e a dose utilizada é de 400 mg/dia de hidroxicloroquina ou 250 mg/dia de cloroquina, podendo ser reduzida em alguns casos (SATO et al., 2002).

Tanto a cloroquina como a hidroxicloroquina são solúveis em água, sendo rapidamente absorvidos pelo trato gastrointestinal e alcançando picos de

concentração plasmática em poucas horas. Ademais, apresentam distribuição ampla, meia vida prolongada e concentrações teciduais muito superiores às concentrações plasmáticas. Sua excreção é, sobretudo renal, sendo 50% excretado inalterado na urina (BRUNTON; CHABNNER; KNOLLMANN, 2012).

O mecanismo de ação desses medicamentos no LES ainda não está totalmente elucidado. A resposta terapêutica nos portadores está associada à redução da fase aguda da inflamação, bem como da velocidade de hemossedimentação e da proteína C Reativa, com aparente preservação da resposta imune a agentes exógenos, tendo em vista que os indivíduos tratados com essa classe não desenvolvem infecções oportunistas (SOUTO; DAOLIO; MACEDO, 2007).

Os antimaláricos bloqueiam o processamento antigênico, alterando o pH intracelular por meio do acúmulo de enzimas lisossomais. Também atuam modificando a função das células apresentadoras de antígenos, diminuindo assim o estímulo dos linfócitos CD4+ e a produção de interleucinas 1 e 6, e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), o que contribui para sua ação anti-inflamatória (WOZNIACKA et al., 2006; KUZNIK et al., 2011).

Outrossim, os antimaláricos inibem a fosfolipase A₂ e as enzimas ciclooxigenases, dessa forma reduzindo a síntese de prostaglandinas, bradicininas, leucotrienos e enzimas hidrolíticas, além de influenciar na quimiotaxia de neutrófilos, eosinófilos e macrófagos (ERMANN; BERMAN, 2007).

Outros estudos atribuem aos antimaláricos a ação de fotoprotetor no LES por meio da estabilização do DNA, impedindo a formação de dímeros de timina provenientes da lesão do DNA pela radiação solar (COSTA, 2013).

Esses medicamentos também estão associados à diminuição da hipercoagulabilidade ao se depositar nas plaquetas bloqueando sua agregação e a adesão, assim diminuindo o tamanho de trombos e do tempo de sangramento ().

Ações hipolipemiantes e hipoglicemiantes dos antimaláricos também foram descritas. Lorber et al. (1985) observaram a redução dos níveis séricos da lipoproteína de baixa densidade (LDL) em 54 portadores de artrite reumatoide em tratamento com hidroxicloroquina (LORBER et al, 1988; CAIROLI et al 2012). Já Bevan e colaboradores (1997) relacionaram a ação hipoglicemiante dos antimaláricos a redução na degradação da insulina, elevando a ligação da insulina

em seu receptor e prolongando o tempo de meia-vida do complexo ativado insulina-receptor (BEVAN et al., 1997; PEN et al., 2010).

Embora os antimaláricos sejam considerados medicamentos efetivos e seguros, no entanto, seu uso vem sendo associado ao aparecimento de alguns efeitos adversos, em sua maioria reversíveis com a diminuição da dose ou com a suspensão do tratamento (FIGUEREIDO et al., 2004). Suas principais reações adversas incluem manifestações cardiovasculares (hipotensão, vasodilatação e arritmias), neurológicas (confusão e convulsões), irritação gastrointestinal, retinopias e ototoxicidade. Portanto, os indivíduos que fazem o uso prolongado dos antimaláricos devem ser submetidos à avaliações neurológicas e oftalmológicas a cada três ou seis meses (COSTA, 2013).

Dessa forma, pode-se concluir que os antimaláricos possuem eficiência terapêutica contra as manifestações cutâneas e musculoesqueléticas no Lúpus Eritematoso Sistêmico comprovada por diversos estudos. Embora diversas reações adversas tenham sido relatadas, sua reduzida ocorrência não limita sua utilização nessa doença, no entanto, é necessário o acompanhamento contínuo por profissionais habilitados para monitorar o desenvolvimento de alterações oculares, cardiovasculares e neurológicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAX, M. et al. Genetics of rheumatoid arthritis: what have we learned?. **Immunogenetics**, v.63, p.459-66, 2011.

BEVAN, A.P. et al. Chloroquine extends the lifetime of the activated insulin receptor complex in endosomes. **J Biol Chem**, v. 272, p. 33-40, 1997.

MOTA, L.M.H. et al. Laboratory characteristics of a cohort of patients with early rheumatoid arthritis. **Rev Bras Reumatol**, v.50, p.375-88, 2010.

ERMANN, J.; BERMAS, B.L. The biology behind the new therapies for SLE. **Int J Clin Pract**, v. 61, n.12, p.2113-9, 2007.

FIGUEIREDO, Marcelo Cardoso et al. Antimalarials and Ototoxicity. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 44, n. 3, p. 212-214, 2004.

KUZNIK, A. et al. Mechanism of Endosomal TLR Inhibition by Antimalarial Drugs and Imidazoquinolines. **J Immunol**, v.186, p.4794-4804, 2011.

LORBER, M. et al. Hypocholesterolemia and abnormal high-density lipoprotein in rheumatoid arthritis. **Br J Rheumatol.**, v. 24, p. 250-5, 1985.

Monticielo, O.A. et al. The role of BsmI and FokI vitamin D receptor gene polymorphisms and serum 25-hydroxyvitamin D in Brazilian patients with systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v.21, p.43-52, 2012.

MURPHY, G.; LISNEVSKAIA, L; ISENBERG, D. Systemic lupus erythematosus and other autoimmune rheumatic diseases: challenges to treatment. **Lancet.**, v.382, p.809-18, 2013.

PENN, S.K. et al. Hydroxychloroquine and glycemia in women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol**, v. 37, n.6, p. 1136-42, 2010.

THANGAVELU, G. et al. Co-inhibitory molecules: Controlling the effectors or controlling the controllers?. **Self Nonself.**, v.1, p. 77-88, 2010.

TSOKOS GC. Systemic lupus erythematosus. **N Engl J Med**, v.365, p.2110-21, 2011.

WOZNIACKA A. et al. A. Chloroquine treatment influences proinflammatory cytokine levels in systemic lupus erythematosus patients. **Lupus**, v.15, n. 5, p. 268-75, 2006.