



ACESSO ABERTO

Data de Recebimento:

19/08/2022

Data de Aceite:

05/01/2023

Data de Publicação:

24/02/2023

***Revisor por:**Wilma Caitano dos Santos,
Keyla Nunes Farias Gomes***Autor correspondente:**Liziane Cristina de Almeida
Arruda, lizi.arruda@gmail.com**Citação:**PORTO, I. R. et al. Fatores ambientais no desenvolvimento do lúpus eritematoso sistêmico: uma revisão narrativa. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 4, n. 1, 2023. <https://doi.org/10.51161/integrar/rem/3664>**FATORES AMBIENTAIS NO DESENVOLVIMENTO DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: UMA REVISÃO NARRATIVA**Isabella Rodrigues Porto¹ Amanda Araujo dos Reis¹ Liliane Cristina Da Silva Souza¹ Liziane Cristina de Almeida Arruda²¹ Discente da Faculdade de Medicina da Universidade de Cuiabá. Av. Manoel José de Arruda, nº 3100 - Jardim Europa, Cuiabá - MT, 78065-900² Docente da Faculdade de Medicina da Universidade de Cuiabá. Av. Manoel José de Arruda, nº 3100 - Jardim Europa, Cuiabá - MT, 78065-900**RESUMO**

Introdução: O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, multissistêmica, de natureza auto-imune, caracterizada pela presença de diversos auto-anticorpos. De etiologia não completamente elucidada, o desenvolvimento da doença está associado a predisposição genética e fatores ambientais. **Objetivos:** Analisar a influência da exposição ambientais no desenvolvimento do LES. **Material e métodos:** Trata-se de revisão narrativa sobre fatores de riscos ambientais relacionados com o desenvolvimento do LES através de um levantamento bibliográfico mediante consulta eletrônica nas bases de dados de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library on Line* (Scielo), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Pubmed*. Ao todo, 40 artigos relevantes foram selecionados, possibilitando a discussão sobre o assunto. **Resultados:** Existem evidências que sugerem a relação do tabagismo, sílica e fatores hormonais na patogênese do LES. Outros estudos apontam que o consumo de álcool e risco de LES apresentam resultados conflitantes. Outros fatores como raios ultravioleta e o vitamina D também foram relacionados. **Conclusão:** Pesquisas adicionais permitirão uma compreensão completa dos fatores ambientais que possam levar a intervenções de prevenção para a LES afim de minimizar os riscos e possibilitar melhor qualidade de vida para os pacientes.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico; Exposição ambiental; Raios Ultravioleta; Vitamina D; Hormônios; Tabagismo; Consumo de bebida alcoólica.

ABSTRACT

Introduction: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic, multisystem inflammatory disease of an autoimmune nature, characterized by the presence of several autoantibodies. The etiology of the disease is not completely elucidated, and the development of the disease is associated with genetic predisposition and environmental factors. **Objectives:** To analyze the influence of environmental exposure on the development of SLE. **Material and methods:** This is a narrative review on environmental risk factors related to the development of SLE through a bibliographic survey through

electronic consultation in the databases: Virtual Health Library (BVS), Scientific Electronic Library on Line (Scielo), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) and Pubmed. In all, 40 relevant articles were selected, enabling discussion on the subject. **Results:** There is evidence to suggest a relationship between smoking, silica and hormonal factors in the pathogenesis of SLE. Other studies indicate that alcohol consumption and the risk of SLE present conflicting results. Other factors such as ultraviolet rays and vitamin D were also related. **Conclusion:** Additional research will allow a complete understanding of environmental factors that may lead to SLE prevention interventions in order to minimize risks and enable a better quality of life for patients.

Keywords: Systemic lupus erythematosus; Environmental exposure; Ultraviolet rays; Vitamin D; hormones; smoking; Consumption of alcoholic beverage.

1 INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica e pode acometer diversos órgãos (FAVA; PETRI, 2019). As manifestações clínicas do LES são complexas com características clínicas variáveis e estão relacionadas a presença de múltiplos autoanticorpos, resultando na formação e deposição de imunocomplexos e geração de outros processos imunológicos (TSOKOS, 2022). A prevalência varia de 20 a 150 casos por 100.000 pessoas e parece estar aumentando à medida que a doença é reconhecida mais prontamente e as taxas de sobrevivência melhoram (TSOKOS, 2020).

O LES é uma doença de distribuição mundial, que ocorre em ambos os sexos e em grupos raciais/étnicos e etários; porém as taxas em adultos, em mulheres e em não caucasianos são mais elevadas. Os não caucasianos apresentam uma doença mais grave com maior risco de mortalidade precoce e acúmulo de danos (PONS-ESTEL, UGARTE-GIL; ALARCÓN, 2017).

No Brasil, taxa de mortalidade de pacientes com LES no Brasil é de 4,76 óbitos/100.000 habitantes, havendo predominância de mulheres e de raça branca nesse grupo de pacientes. As diferenças entre as regiões são evidentes, com os estados do Sul e Sudeste apresentando menor mortalidade e a região Norte com maior mortalidade (COSTI et al., 2017).

Desse modo, o país com suas dimensões e diferentes níveis de desenvolvimento socioeconômico em suas diversas regiões, bem como diferentes níveis de organização e capacidade de resolução de problemas das redes de assistência à saúde, as causas da mortalidade podem variar de acordo com a região e refletir diferenças nos cuidados e acesso aos serviços de saúde entre as regiões (TIAN et al., 2022)

Questões genéticas e epigenéticas, fatores imunoreguladores, étnicos, hormonais e ambientais interagem na patogênese da doença (ZUCCHI et al, 2022). Existem indícios epidemiológicas sobre a associação do LES com vários fatores ambientais, como exposição à substâncias tóxicas como a sílica cristalina, tabagismo, consumo de álcool, radiação ultravioleta (COOPER; WITHER; BERNATSKY, 2010; RULAND et al., 2013; COSTENBADER, 2018; COZIER et al. 2019; SPEYER). Estudos também apontam para possíveis associações entre vitaminas, hormônios e LES (ZANETTE, et al., 2014; GÓMEZ et. al, 2015).

A compreensão do papel das exposições ambientais no desenvolvimento do LES pode ajudar a identificar potenciais mecanismos etiológicos e direcionar pesquisas futuras. Neste sentido, no estudo é feito uma revisão da literatura acerca dos fatores ambientais conhecidos no desenvolvimento do LES, objetivando o aprofundamento do conhecimento sobre o tema.

2 METODOLOGIA

Trata-se de revisão narrativa sobre fatores de riscos ambientais relacionados com o desenvolvimento do LES através de um levantamento bibliográfico mediante consulta eletrônica nas bases de dados de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library on Line* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Pubmed*.

A busca dos artigos foi realizada entre outubro de 2021 a agosto de 2022, usando os descritores lúpus eritematoso sistêmico; exposição ambiental; sílica; raios ultravioletas; tabagismo; consumo de bebida alcoólica. Para tanto, o desenvolvimento do trabalho seguiu as seguintes etapas: elaboração da questão norteadora; definição dos critérios de inclusão e exclusão de artigos; seleção das informações contidas nos artigos selecionados; interpretação e apresentação dos resultados. A questão norteadora foi: Quais as evidências apontadas na literatura sobre os fatores ambientais conhecidos envolvidos no desenvolvimento do LES? Os critérios de inclusão utilizados foram: artigos publicados de artigos originais disponíveis online escritos no idioma português e inglês, nos últimos 8 anos (2014-2022). E estabeleceu-se como critérios de exclusão dissertações, carta ao leitor, resenhas, manuais e artigos que não respondessem ao objetivo da pesquisa.

Em relação aos aspectos éticos, todas as obras consultadas na elaboração do artigo foram referenciadas e tendo em vista que o estudo se configura em uma que pesquisa abrange apenas publicações de artigos, foi utilizada a acessibilidade gratuita na *internet*, não havendo a necessidade de submissão a um Comitê de ética em pesquisa.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram inicialmente selecionados 120 artigos, após a leitura na íntegra, foram selecionados 40 artigos para uso na presente revisão. A seguir será exposto e discutido os principais fatores que estão associados ao LES de acordo com a pesquisa realizada.

3.1 CONSUMO DE ÁLCOOL E CIGARRO

Com relação ao risco potencial de desenvolvimento de LES, o etilismo e o fumo, muitas vezes coexistem, confundindo assim, a sua interpretação. Mas, estudos já vem buscando compreender os mecanismos do LES e os múltiplos gatilhos ambientais, que induzem o estresse oxidativo, diminuem a fosforilação de PKC δ T local, leva a perda de PKC e a redução concomitante da fosforilação de proteínas quinases reguladas por estímulos extracelulares (ERK) (MAK; TAY, 2014).

O álcool ainda apresenta respostas insatisfatórias sobre sua relação com o LES, mas a grande maioria das pesquisas retrataram que há concentrações baixas de quimiocinas-citocinas, uma vez que os compostos do álcool neutralizam a inflamação sistêmica, havendo assim, respostas celulares reduzidas e a supressão da síntese de citocinas pró-inflamatórias. Dessa maneira, foi associado inversamente ao risco de LES, quando consumido moderadamente e reduzido após o diagnóstico de LES (MAK TAY, 2014; BARBHAIYA; COSTENBADER, 2018; HAHN et. al., 2020; WANG et al., 2021)

Relacionando os fatores genéticos e ambientais na patogenia do LES o subtipo anti-ácido desoxirribonucleico (DNA) de dupla hélice LES tem o mecanismo mais compreendido nas pesquisas, onde os componentes presentes na fumaça do cigarro conduzem ao estresse oxidativo, que danifica

proteínas endógenas e DNA. Levando assim a mutações genéticas e induzindo alterações epigenéticas, onde há uma alteração na homeostase imunológica, que acarreta o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α) interleucina-6 (IL-6). Há também a sensibilização e ativação de leucócitos, que aumentam as concentrações dos marcadores inflamatórios proteína C reativa e interleucinas-6 (PCR e IL-6), e dessa maneira a fumaça do cigarro nos marcadores inflamatórios generalizados pode agilizar de forma não específica o início e/ou a gravidade da doença (SPEYER; COSTENBADER, 2018).

3.2 SÍLICA

Nota-se que estudos convergem para um consenso que revela a interação tanto de fatores genéticos quanto ambientais como influentes na expressão de doenças autoimunes. Entre as possíveis exposições ambientais, a sílica tem sido associada a lúpus eritematoso sistêmico (LES), no que diz respeito a exposição ocupacional, e a camundongos, em pesquisas laboratoriais. Têm-se que o alto nível de inalação de pó de sílica pode comprometer o funcionamento do pulmão e outros órgãos a partir de uma inflamação crônica. Análises verificaram que em determinados estudos houveram a conclusão de que grupos ocupacionais com exposição à sílica de alto nível obtiveram aumento das taxas de doenças autoimunes em comparação com as taxas esperadas na população em geral (HOY; CHAMBERS, 2020).

Acredita-se que a influência patológica dessa exposição seja causada por um desequilíbrio das células de defesa, associado a fatores genéticos, onde um mecanismo agravante da resposta inflamatória causa ou acelera o desenvolvimento da doença, levando ao rompimento da tolerância imunológica ou início da autoimunidade a longo prazo (MOROTTI et al., 2021).

Estudos recentes realizados em camundongos revelam que exposições combinadas de sílica, fatores genéticos e infecções virais induzam manifestações de LES (GONZALEZ-QUINTIAL, 2019). Bem como, estudos coorte e observações por meta-análise apontam associação dependente da exposição entre exposição ocupacional a sílica cristalina respiratória e doenças autoimunes, dentre elas o LES, sugerindo efeitos causais (FUKUSHIMA et al., 2022; BOUDIGAARD et al., 2021; BLANC et al., 2015).

No entanto, todas as pesquisas encontradas concluem a necessidade do aprofundamento e aprimoramento das pesquisas experimentais em humanos, além do aumento das análises epidemiológicas para que se confirme a associação entre exposição à sílica e ao desenvolvimento de LES.

3.3 RAIOS ULTRAVIOLETA (UV)

Sabe-se que a exposição à radiação ultravioleta potencializa as manifestações clínicas do lúpus eritematoso já existente, o que ainda se encontra em discussão é a sua relação com a gênese da doença (AHLUWALIA; MARSCH, 2019). Análises de estudos relatam como um fator relevante na patogênese do lúpus eritematoso a fotosensibilidade, sobretudo em sua manifestação cutânea (KUHN, 2014).

Afirma-se que a pele de uma pessoa com lúpus eritematoso sistêmico tem uma suscetibilidade inerente à apoptose, e exacerbação da resposta inflamatória e produção de autoantígenos, sendo a luz ultravioleta um potencial estopim que amplifica esse processo levando à inflamação da pele e a erupções de doenças potencialmente sistêmicas, resultando nas lesões (HILE; KAHLENBERG, 2021).

Pesquisas experimentais apresentam como resultado um papel imunomodulatório significativo

para a radiação UV, porém alegam a falta de informações epidemiológicas consistentes sobre seu papel no desencadeamento do início do lúpus eritematoso sistêmico (BARBHAIYA; COSTENBADER, 2014), evidenciando a necessidade de aprofundamento no tema.

4 CONCLUSÃO

Em síntese, os fatores ambientais como: sílica, tabagismo, o consumo de álcool, raios ultravioleta, conforme estudos, são predisponentes para o desenvolvimento de LES, o que traz estratégias que podem levar à prevenção da patologia, principalmente aos indivíduos que apresentam alto risco de LES, todavia, ainda se faz necessário mais pesquisas que demonstrem e confirmem os estudos já demonstrados.

Interessante ressaltar que a fisiopatologia em virtude as exposições ambientais, demonstram que há modificações epigenéticas, somado a fatores de inflamação sistêmica, citocinas inflamatórias, como também gatilhos hormonais.

Nota-se que apesar de haver estudos a respeito de fatores ambientais que predispõe ao LES, ainda não há um ponto final neste assunto, posto a ausência de homogeneidade no que tange a metodologias na avaliação dos expositores junto a sua natureza heterogênea de evolução lenta e relativamente rara do LES.

REFERÊNCIAS

- AHLUWALIA, J; MARSCH, A. Photosensitivity and photoprotection in patients with lupus erythematosus. **Lupus**, v.28, n.6, p.697–702, Mai. 2019. Disponível em :< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31023132/>> Acesso em 29 de setembro de 2022.
- BARBHAIYA, M; COSTENBADER, K. H. Ultraviolet radiation and systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v.23, n.6, p.588 – 59, Mai. 2014. Disponível em :< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24763542/>> Acesso em 29 de setembro de 2022.
- BLANC, P.D; JARVHOLM, B; TORÉN, K. Prospective risk of rheumatologic disease associated with occupational exposure in a cohort of male construction workers. **Am J Med**, v.128, n.10, p.1094-1101, 2015. Disponível em :< https://www.researchgate.net/publication/277250596_Prospective_Risk_of_Rheumatologic_Disease_Associated_with_Occupational_Exposure_in_a_Cohort_of_Male_Construction_Workers> Acesso em 29 de setembro de 2022.
- BOUDIGAARD, S. H; SCHLÜNSSEN, V; VESTERGAARD, J. M; SONDERGAARD, K; TORÉN, K; PETERS, S; KROMHOUT, H; KOLSTAD, H. Occupational exposure to respirable crystalline silica and risk of autoimmune rheumatic diseases: a nationwide cohort study. **International journal of epidemiology**, v.50, n.4, p.1213 -1226, Ago. 2021. Disponível em :< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33462590/>> Acesso em 29 de setembro de 2022.
- COSTI, L.R. et al. Mortality from systemic erythematosus lupus in Brazil: evaluation of causes according to the government health database. **Rev Bras Reumatol Engl Ed**. vol. 57, n. 6. Pag. 574-582. Nov-dez, 2017. Disponível em :<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29032927/>>. Acesso em 29 de setembro de 2022.
- COZIER, Y. C. et. al. Relationship of Cigarette Smoking and Alcohol Consumption to Incidence of Systemic Lupus Erythematosus in a Prospective Cohort Study of Black Women. **Arthritis Care Res**, Hoboken, V.71, n.5, p.671- 677, mai, 2019. Disponível em :< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6368899/>> Acesso em 29 de setembro de 2022.
- FAVA, A.; PETRI, M. Lúpus eritematoso sistêmico: diagnóstico e manejo clínico. **Journal of autoimmunity** , v. 96, p. 1-13, 2019. Disponível em :< <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0896841118305213?via%3Dihub>> Acesso em 29 de setembro de 2022.

FUKUSHIMA, K; et. al. Silica-associated systemic lupus erythematosus with lupus nephritis and lupus pneumonitis: A case report and a systematic review of the literature. **Medicine**, Baltimore, v.101, n.7, p.828-872, fev., 2022. Disponível em :< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9282083/>> Acesso em 29 de setembro de 2022.

HAHN J. et. al. KH. Associations between daily alcohol consumption and systemic lupus erythematosus-related cytokines and chemokines among US female nurses without SLE. **Lupus**, v.29, n.8, p-976 – 82, jul., 2020. Disponível em :< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7497791/>> Acesso em 29 de setembro de 2022.

HILE, G, A; KAHLENBERG, J. M. Immunopathogenesis of skin injury in systemic lupus erythematosus. **Current opinion in rheumatology**, v.33, n.2, p.173 –180, 2021. Disponível em :< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33315653/>> Acesso em 29 de setembro de 2022.

HOY, R. F.; CHAMBERS, D. C. Silica-related diseases in the modern world. **Allergy**. vol. 75, n.11. pág. 2805-2817, 2020. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31989662/>> Acesso em 29 de setembro de 2022.

KUHN, A.; WENZEL, J.; WEYD, H. Fotossensibilidade, apoptose e citocinas na patogênese do lúpus eritematoso: uma revisão crítica. **Revisões clínicas em alergia e imunologia** , v. 47, n. 2, pág. 148-162, 2014. Disponível em :< <https://link.springer.com/article/10.1007/s12016-013-8403-x>> Acesso em 29 de setembro de 2022.

MAK, A; TAY, S. H. Environmental factors, toxicants and systemic lupus erythematosus. **Int J Mol Sci**, v.15, n.9, p.16043 – 56, Set., 2014. Disponível em :< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25216337/>> Acesso em 29 de setembro de 2022.

MOROTTI A. et. al. . Systematic review and meta-analysis of epidemiological studies on the association of occupational exposure to free crystalline silica and systemic lupus erythematosus. **Rheumatology**, Oxford, v. 60, n.81, p.81-91, jan. 2021. Disponível em :< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33140090/>> Acesso em 29 de setembro de 2022.

PONS-ESTEL, G. J.; UGARTE-GIL, M. F; ALARCÓN, G. S. Epidemiologia do lúpus eritematoso sistêmico. **Revisão de especialistas de imunologia clínica** , v. 13, n. 8, pág. 799-814, 2017. Disponível em :< <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1744666X.2017.1327352> > Acesso em 29 de setembro de 2022.

QUINTIAL, R. G. et. al. Silica exposure and chronic virus infection synergistically promote lupus-like systemic autoimmunity in mice with low genetic predisposition. **Clinical immunology**, Orlando, v.205, p.75 -82, Ago., 2019. Disponível em :< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31175964/>> Acesso em 29 de setembro de 2022.

SPEYER C. B.; COSTENBADER K. H. Cigarette Smoking and the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. **Expert Rev Clin Immunol.**; v.14, n.6, p.481– 487, Jun., 2018. Disponível em :<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29724134/>> Acesso em 29 de setembro de 2022.

TIAN, J et al. Q. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. **Ann Rheum Dis**. 2022. Disponível em :< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36241363/>> Acesso em 12 de novembro de 2022.

TSOKOS, G. C. Lúpus Eritematoso Sistêmico. **N Engl J Med** v.365, p.2110 - 21. Disponível em :< <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1100359>> Acesso em 29 de setembro de 2022.

TSOKOS, G. C. Autoimmunity and organ damage in systemic lúpus erythematosus. **Nature immunology** , v. 21, n. 6, pág. 605-614, 2020. Disponível em :< <https://www.nature.com/articles/s41590-020-0677-6> > Acesso em 29 de setembro de 2022.

WANG, J; LIU, J; PAN, L; GUO, L; LIU, C; YANG, S. Association between alcohol intake and the risk of systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. **Lupus**. v.30, n.5, p.-725-733, abr. 2021. Disponível em :< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33557684/>> Acesso em 29 de setembro de 2022.

ZANETTE, V. C et al. Lúpus eritematoso sistêmico e terapia de reposição hormonal: atualização. **Femina**, v.42, nº 6, p. 255-260, 2014. Disponível em :< <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2014/v42n6/a4825.pdf>> Acesso em 29 de setembro de 2022.

ZUCCHI, D. et al. Um ano em revisão 2022: Lúpus eritematoso sistêmico. **Clin. Exp. Rheumatol** , v. 40, p. 4-14, 2022. Disponível em :< <https://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=18285> > Acesso em 29 de setembro de 2022.