

Associação entre lúpus eritematoso e tabagismo* *Association between lupus erythematosus and smoking**

Júnia Maria Fernandes Araújo¹
 Sâmya Diéguas Cedrim³
 Aloísio Gamonal⁵

Ana Rosa Magaldi Ribeiro de Oliveira²
 Olímpia Castelo Tristão⁴

Resumo: FUNDAMENTOS – O lúpus eritematoso é doença crônica, auto-imune, que reúne manifestações exclusivamente cutâneas ou multissistêmicas, caracterizada pela produção de auto-anticorpos contra vários constituintes celulares.

OBJETIVO - Avaliar aspectos epidemiológicos, clínicos e, em especial, tabagismo em um estudo envolvendo lúpus eritematoso.

MÉTODOS - Foram estudados, retrospectivamente, 80 pacientes com lúpus eritematoso do ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora no período de 2002 a 2006.

RESULTADOS - A média de idade da instalação da doença foi 40 anos, com acometimento mais freqüente do sexo feminino em relação ao masculino (5,6:1) e a maioria dos pacientes era leucodérmica (60%). Quanto às variedades clínicas, houve predomínio do lúpus eritematoso cutâneo discóide (45%), seguido de lúpus eritematoso agudo (43,75%), lúpus eritematoso subagudo (6,25%), lúpus eritematoso profundo (1,25%), pérvio (1,25%) e tímido (2,5%). A maioria dos pacientes portadores de lúpus eritematoso, 57 (71,25%), era tabagista, 6,25% deles eram ex-tabagistas, e 22,5%, não fumantes.

CONCLUSÃO - Corroboram-se as evidências de que o tabagismo seja fator de risco importante para o desenvolvimento de lúpus eritematoso cutâneo, com ou sem acometimento sistêmico, em indivíduos geneticamente predispostos.

Palavras-chave: Doenças do colágeno; Lúpus eritematoso cutâneo; Lúpus eritematoso sistêmico; Tabagismo

Abstract: - *BACKGROUND* - *Lupus erythematosus is a chronic multifactorial auto-immune and inflammatory disease of the connective tissue with skin or multisystemic manifestations, characterized by production of auto-antibodies against cell components.*

OBJECTIVE - *To assess clinical and epidemiological aspects, and particularly smoking habits in patients with lupus erythematosus.*

METHODS - *Records of 80 patients seen between 2002 and 2006 at the Dermatology Outpatients's Clinic, Teaching Hospital, Universidade Federal de Juiz de Fora, with diagnosis of cutaneous or systemic lupus erythematosus, were retrospectively assessed.*

RESULTS - *The mean age at onset was 40 years, with a female predominance over males (5.6:1), and 60 % of patients were Caucasian. Among diverse clinical manifestations, 45 % had discoid lupus erythematosus, 43.75 % had acute lupus erythematosus, 6.25 % had subacute lupus erythematosus, 2.5 % presented with lupus erythematosus tumidus, 1.25 % had lupus erythematosus profundus and 1.25 % had pernioptic lupus erythematosus. The majority of patients were smokers (71.25 %), 6.25 % were former smokers and 22.5 % non-smokers.*

CONCLUSION - *There is evidence that cigarette smoking is a risk factor for the development of cutaneous lupus erythematosus with or without systemic manifestations, in genetically predisposed individuals.*

Keywords: *Collagen diseases; Lupus erythematosus, cutaneous; Lupus erythematosus, systemic; Smoking*

Recebido em 17.07.2007.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 15.07.08.

* Trabalho realizado na Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) – Juiz de Fora (MG), Brasil. Núcleo de Pesquisa em Dermatologia do Hospital Universitário (UFJF) – Juiz de Fora (MG), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / Conflict of interest: None

Suporte financeiro: Nenhum / Financial funding: None

¹ Residente de Dermatologia da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) – Juiz de Fora (MG), Brasil.

² Residente de Dermatologia da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) – Juiz de Fora (MG), Brasil.

³ Residente de Dermatologia da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) – Juiz de Fora (MG), Brasil.

⁴ Professora de Dermatologia da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) – Juiz de Fora (MG), Brasil.

⁵ Professor de Dermatologia da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) – Juiz de Fora (MG), Brasil.

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso (LE) é doença inflamatória crônica, auto-imune, multifatorial, produzida por alterações da regulação imunológica. Apresenta ocorrência universal, embora seja três vezes mais freqüente em negros e mais prevalente em mulheres entre a segunda e quarta décadas de vida.^{1,2}

Apesar de sua etiologia ainda não ser bem estabelecida, resulta de distúrbio da regulação que conduz à ativação policlonal de linfócitos B. Os fatores genéticos, hormonais e ambientais interagem e interferem no desenvolvimento da enfermidade.³⁻⁵ Neste estudo, destaca-se o tabagismo, que parece exercer papel importante na patogênese da doença, uma vez que os componentes do cigarro podem influenciar a auto-imunidade.¹

A pele, o rim e as articulações são os principais órgãos-alvo do LE. A pele, entretanto, se destaca por ser o sítio principal de suas manifestações, nela se iniciando a doença em 80% das vezes.⁶

Diversas classificações para as lesões cutâneas do lúpus eritematoso têm sido propostas ao longo do tempo. Bundick & Ellis,⁷ em 1951, já enfatizavam a necessidade de se utilizar, nas classificações, os termos “disseminado”, para formas extensas de envolvimento cutâneo, e “sistêmico”, para as de envolvimento visceral. A classificação em formas discóide crônica, discóide disseminada (ou generalizada), subaguda e aguda, então se delineava. Callen⁸ alocou aos subtipos da forma cutânea crônica o LE palmoplantar e o LE oral, enquadrando a paniculite lúpica como inespecífica do LE; acrescentou o subtipo neonatal e a síndrome LE-símile com deficiência de C2 à forma aguda, e ainda valorizou a fotossensibilização, ressaltando sua freqüência e importância nessa forma da doença. Laman & Provost⁹ classificaram as lesões bolhosas como inespecíficas. Interessante é a classificação proposta por Sontheimer *et al.*,¹ baseada na morfologia clínica, com subsídios histológicos específicos para a doença, compreendendo três formas: LE cutâneo crônico, LE cutâneo subagudo e LE cutâneo agudo. Gilliam,¹⁰ entretanto, ampliou essa classificação com base nas características clínico-histopatológicas específicas e inespecíficas encontradas nos pacientes com LE.¹⁰⁻¹³

O presente trabalho teve como objetivo apresentar um estudo com pacientes portadores de lúpus eritematoso matriculados no ambulatório de dermatologia de um hospital universitário e analisar aspectos epidemiológicos e clínicos, enfatizando a prevalência do tabagismo entre portadores da enfermidade.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foi realizado estudo descritivo transversal a partir da análise dos prontuários de 80 pacientes por-

tadores de LE, em acompanhamento no ambulatório de colagenoses do serviço de dermatologia de um hospital universitário. No período de 2002 a 2006, todos os pacientes com manifestações cutâneas de LE desse ambulatório incluíram-se no estudo. Com base em entrevista individual, foi realizada análise estatística dos pacientes de LE segundo o fator tabagismo, sendo considerados: a) tabagistas, aqueles que já fumaram o mínimo de 100 cigarros, mantendo o hábito durante o estudo; b) ex-tabagistas, aqueles que fumaram o mínimo de 100 cigarros por dia, entretanto abandonaram o hábito pelo menos um ano antes da avaliação; c) não fumantes, aqueles que nunca fumaram ou fumaram menos que 100 cigarros durante toda a vida.¹⁴

RESULTADOS

A distribuição por sexo mostrou que, dos 80 pacientes observados, 12 (15%) eram do sexo masculino, e 68 (85%) do sexo feminino, estabelecendo a relação de 5,6:1. Quanto à cor da pele, 49 pacientes (61,25%) eram leucodermos, 23 (28,75%) melanodermos, e 9 (11,25%) faiodermos. A idade atual dos pacientes variou de 13 a 66 anos (idade média de 40 anos), sendo que três (3,75%) tinham entre zero e 20 anos, 35 (43,75%) entre 20 e 40 anos, 38 (47,5%) entre 40 e 60 anos e quatro (5%) mais de 60 anos (Tabela 1).

A maioria dos pacientes, 36 (45%), apresentava LE cutâneo discóide, 35 (43,75%) foram classificados como LE agudo, cinco (6,25%) como LE cutâneo subagudo, dois (2,5%) como LE cutâneo túmido, um (1,25%) como LE cutâneo profundo e um (1,25%) como LE cutâneo pérmio (Gráfico 1). Dessa forma, 44 pacientes (55%) apresentavam apenas LE cutâneo, e 36 (45%) LE sistêmico com manifestações cutâneas.

Dos pacientes portadores de LE, 57 pacientes (71,25%) eram tabagistas, cinco (6,25%) ex-tabagistas, e 18 (22,5%) não fumantes (Gráfico 2). No grupo dos tabagistas, seis (10,53%) eram do sexo masculino, e 51 (89,47%) do sexo feminino. Entre os homens, seis (50%) eram tabagistas, um (8,33%) ex-tabagista, e cinco (41,67%) não tabagistas. Entre as mulheres, 51 (75%) eram tabagistas, quatro (5,88%) ex-tabagistas, e 13 (19,12%) não fumantes (Tabela 2). Dado interessante é que dos pacientes com LE cutâneo 36 (81,82%) eram tabagistas, enquanto dos pacientes com LE sistêmico com manifestações cutâneas 21 (58,30%) eram tabagistas (Gráficos 3 e 4). Houve diferença estatisticamente significativa na prevalência de tabagismo em LE cutâneo e LE sistêmico (OR = 3,21 IC 95% 1,19-6,66). A prática do tabagismo foi iniciada antes do diagnóstico de LE em 100% dos pacientes tabagistas incluídos no estudo.

TABELA 1: Distribuição demográfica dos portadores de lúpus eritematoso

Sexo	número de pacientes	%
Masculino	12	15
Feminino	68	85
Faixa Etária (anos)		
0-20	3	3,75
20-40	35	43,75
40-60	38	47,5
> 60	4	5
Cor da pele		
Leucodermo	49	61,25
Faiodermo	9	11,25
Melanodermo	23	28,75

DISCUSSÃO

O tabagismo tem sido associado a várias doenças auto-imunes, como artrite reumatóide, esclerose múltipla e alterações tireoidianas.^{3,13,14} No caso do LE, a literatura tem demonstrado que o tabagismo é importante fator de risco na patogênese da doença, risco que só diminui alguns anos após a interrupção do hábito de fumar.¹⁴

A fumaça do cigarro contém componentes potencialmente tóxicos, como a nicotina e o monóxido de carbono, que podem funcionar como desencadeadores de reações no sistema imune contra proteínas e contra o DNA de cadeia dupla, através de indução de mutações, ativação de genes supressores tumorais e oncogenes e danos oxidativos aos componentes nucleares.^{4,14,15} De forma similar, a fumaça do cigarro pode induzir mutagê-

nese em linfócitos B e T policlonais, produzindo fatores imuno-modulatórios.⁴ George *et al.* observaram diminuição na atividade dos linfócitos T supressores em fumantes em comparação a de não fumantes.¹⁶ A genética, portanto, determinaria quais reações imunes seriam desencadeadas pelo cigarro.¹⁷

Freemer *et al.*, em coorte envolvendo 410 pacientes portadores de LE sistêmico, classificaram como tabagistas aqueles que já haviam fumado o mínimo de 100 cigarros, mantendo o hábito durante o estudo. Ex-tabagistas seriam aqueles que haviam fumado o mínimo de 100 cigarros por dia, entretanto tinham abandonado o hábito pelo menos um ano antes da avaliação; e não fumantes seriam aqueles que nunca haviam fumado ou fumaram menos que 100

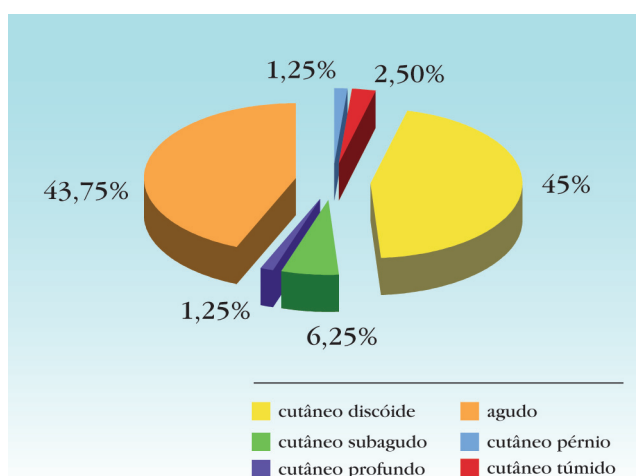


GRÁFICO 1: Classificação clínica dos portadores de lúpus eritematoso

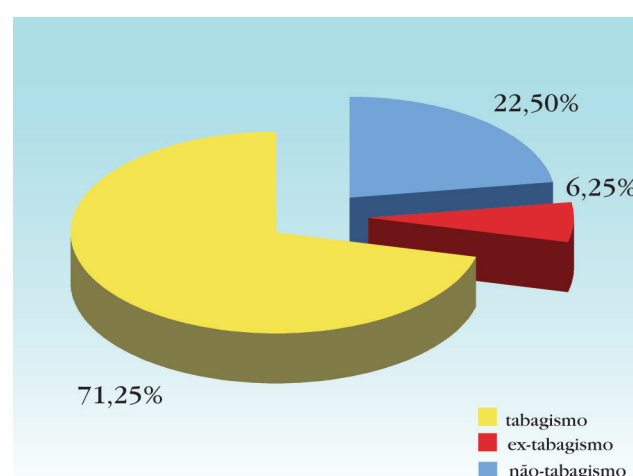


GRÁFICO 2: História de tabagismo nos portadores de lúpus eritematoso

Tabela 2: História de tabagismo nos portadores de lúpus eritematoso, segundo o sexo

Sexo	número de pacientes	%
Tabagistas	6	50
Ex-tabagistas	1	8,33
Não tabagistas	5	41,67
Sexo feminino		
Tabagistas	51	75
Ex-tabagistas	4	5,88
Não tabagistas	13	19,12

cigarros durante toda a vida. Tal estudo propõe que os componentes da fumaça do cigarro alterariam a molécula de DNA de cadeia dupla, formando uma molécula modificada, e, portanto, com capacidades imunogênicas de formar auto-anticorpos antiDNA, com meia vida de aproximadamente nove a 13 semanas. Assim, esses autores sugerem que tabagistas apresentam risco aumentado de desenvolver auto-anticorpos antiDNA em comparação ao de não fumantes e ex-fumantes (OR = 3,0 IC 95% 1,3-7,1), ao passo que ex-fumantes não apresentam maior risco em relação aos não tabagistas.¹⁴

Ghaussy *et al.*, em estudo tipo caso controle envolvendo 137 pacientes portadores de LE sistêmico, observaram maior risco de desenvolvimento da doença entre fumantes (OR = 6,69 IC 95% 2,59-17,28 p < 0,001) e ex-fumantes (OR=3,62 IC 95% 1,22-10,70), porém não entre não fumantes.⁴

Nagata *et al.* não só demonstraram risco estatisticamente significativo de desenvolvimento de LE para fumantes em relação aos não fumantes, como também

risco ainda mais elevado para aqueles cuja carga tabágica é superior a 20 cigarros por dia (OR = 1,95 IC 95% 1,14-3,31).¹⁸

Em metanálise recente, Costenbader *et al.* verificaram risco aumentado estatisticamente significativo de tabagistas desenvolverem LE (OR = 1,5 IC 95% 1,09-2,08), o que não constataram entre ex-fumantes e não fumantes (OR = 0,98 IC 95% 0,75-1,97).¹⁹

Muitos outros estudos vêm apresentando a relação entre LE sistêmico e tabagismo, porém os que analisam a influência do tabagismo no LE cutâneo ainda são escassos. Gallego *et al.* descreveram um estudo tipo caso controle entre tabagismo e LE discóide, observando associação estatisticamente significativa (OR = 12,2 p < 0,001).²⁰ Em estudo brasileiro, Miot *et al.*, comparando portadores de LE discóide e população controle em relação ao tabagismo, observaram maior prevalência de tabagistas entre os portadores de LE discóide (84,2% nos tabagistas; 33,5% na população controle), apresentando também associação estatisticamente significativa (OR = 14,4 IC 95% 6,2-

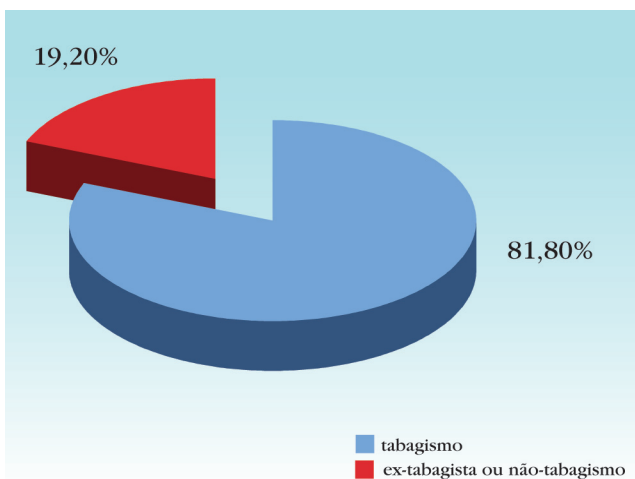


GRÁFICO 3: História de tabagismo nos portadores de lúpus eritematoso cutâneo

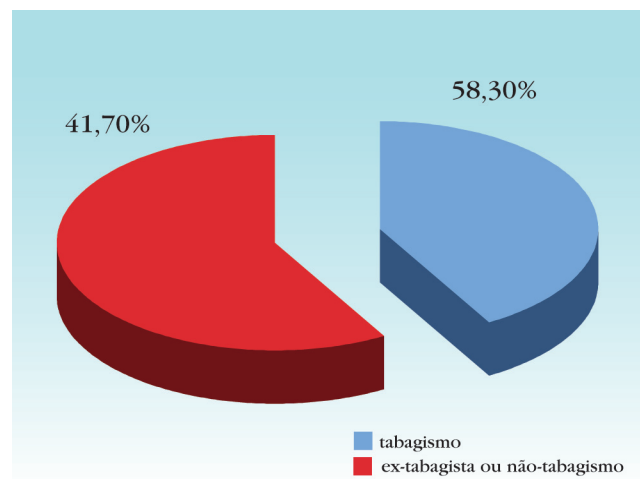


GRÁFICO 4: História de tabagismo nos portadores de lúpus eritematoso sistêmico

33,8 $p < 0,001$). Além disso, demonstraram envolvimento cutâneo mais extenso em tabagistas em comparação aos ex-tabagistas, dado condizente com os resultados do presente estudo.²¹

Apresenta-se, nesta casuística, grande prevalência de tabagistas entre os portadores de LE cutâneo com ou sem acometimento sistêmico (71,25%). O número de tabagistas foi maior no grupo de pacientes do sexo feminino (75%) e naqueles com LE cutâneo (81,8%).

Fato importante que deve ser ressaltado é que o tabagismo, além de ser fator associado à etiopatogenia do LE, também influencia o tratamento, pois reduz o efeito dos antimaláricos, o que constitui mais um motivo para desencorajar o tabagismo entre os pacientes portadores de LE.^{18, 22}

CONCLUSÃO

A importância deste estudo está no fato de rever aspectos clínicos e epidemiológicos do LE, destacando um dos principais fatores de exposição para a saúde pública, o tabagismo, que parece exercer papel relevante na patogênese do LE em indivíduos geneticamente predispostos.

Apesar da grande prevalência de tabagismo entre os portadores de LE, demonstrada no presente estudo, esta estatística não pode ser analisada profundamente, devido à ausência de casos controles. Dessa forma, outros estudos são necessários para consolidar a associação entre tabagismo e LE. □

REFERÊNCIAS

1. Costner MI, Sontheimer RD. Lupus erythematosus. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen FK. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill; 2003. p. 1677-93.
2. Freitas THP, Proença NG. Lupus eritematoso cutâneo crônico: estudo de 290 pacientes. An Bras Dermatol. 2003;78:703-12.
3. Majka DS, Holers VM. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2006; 65:561-3.
4. Ghaussy ON, Sibbitt WL, Qualls CR. Cigarette smoking, alcohol consumption, and the risk of systemic lupus erythematosus: a case control study. J Rheumatol. 2001;28:2449-52.
5. Shapiro M, Soses AC, Junkins-Hopkins JM, Werth VP. Lupus erythematosus induced by medications, ultraviolet radiation, and other exogenous agents: review, with special focus on the development of subacute cutaneous lupus erythematosus in a genetically predisposed individual. Int J Dermatol. 2004;43:87-94.
6. Duarte AA. Lúpus eritematoso cutâneo. An Bras Dermatol. 2001;76:655-71.
7. Bundick WR, Ellis FA. Lupus erythematosus: Classification, diagnostic and prognostic value of biopsy. Southern Med J. 1951;44:205-13.
8. Callen JP. Treatment of cutaneous lesions in patients with lupus erythematosus. Dermatol Clin. 1994;12:201-6.
9. Laman SD, Provost TT. Cutaneous manifestations of lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am. 1994;20:195-212.
10. Gilliam JN, Sontheimer RD. Skin manifestations of SLE. Clin Rheum Dis. 1982;8:207-18.
11. Sontheimer RD, Provost TT. Lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH. Dubois' lupus erythematosus. Pennsylvania: Lea & Febiger; 1993. p. 1-65.
12. Berbert ALCV, Mantese SAO. Lúpus eritematoso cutâneo: aspectos clínicos e laboratoriais. An Bras Dermatol. 2005;80:119-31.
13. Costenbader LH, Karlson EW. Cigarette smoking and autoimmune disease: what can we learn from the epidemiology? Lupus. 2006;15:737-45.
14. Freemer MM, King Jr TE, Criswell LA. Association of smoking with dsDNA autoantibody production in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2006;65:581-4.

15. Costenbader LH, Karlson EW. Cigarette smoking and systemic lupus erythematosus: a smoking gun? *Autoimmunity*. 2005;38:541-7.
16. George J, Levy Y, Shoenfeld Y. Smoking and immunity: an additional player in the mosaic of autoimmunity. *Scand J Immunol*. 1997;45:1-6.
17. Kloreskog L, Padyukov L, Alfredsson L. Smoking as a trigger for inflammatory rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19:49-54.
18. Nagata C, Fujita S, Iwata H, Kurosawa Y, Kobayashi K, Kobayashi M, et al. Systemic lupus erythematosus: a case-control epidemiologic study in Japan. *Int J Dermatol*. 1995;34:333-7.
19. Costenbader LH, Kim DJ, Presada J, Lockman S, Nobles-Knight D, Petri M, et al. Cigarette smoking and the risk of lupus erythematosus: a meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:849-57.
20. Gallego H, Crutchfield CE, Lewis EJ, Gallego HJ. Report of an association between discoid lupus erythematosus and smoking. *Cutis*. 1999;63:231-5.
21. Miot HA, Bartoli Miot LD, Haddad GR. Association between discoid lupus and cigarette smoking. *Dermatology*. 2005;28:2449-53.
22. Wozniacha A, McCauliffe DP. Optimal use of antimalarials in treating cutaneous lupus erythematosus. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6:1-11.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Júnia Maria Fernandes Araújo
Rua Dr. José Cesário - 43/801- Alto dos Passos
36025 030 Juiz de Fora - MG.
Telefone: 32- 40095198
junia-araujo@ig.com.br

Como citar este artigo / *How to cite this article*: Araújo JMF, Oliveira ARM, Cedrim SD, Tristão OC, Gamonal A. Associação entre lúpus eritematoso e tabagismo. *An Bras Dermatol*. 2008;83(4):303-8.