

Lupus Eritematoso Sistêmico e alergias: uma revisão integrativa da literatura

Germana Ribeiro Araújo Carneiro de Lucena¹, Rebeca Teixeira Gonçalves¹,
Alessandra Sousa Braz², Eutília Andrade Medeiros Freire³

ACTA REUMATOL PORT. 2013;38:162-170

RESUMO

Objetivos: Averiguar, na literatura, a existência de trabalhos que relacionem a ocorrência de doenças alérgicas em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES).

Métodos: Para realização do estudo, utilizou-se o modelo de revisão integrativa da literatura. Esta foi desenvolvida em etapas: seleção de hipóteses ou questões para a revisão, seleção das pesquisas para compor a amostra da revisão, definição das características das pesquisas primárias que compõem a amostra da revisão, interpretação dos resultados e relato da revisão. Para a pesquisa eletrônica da literatura utilizou-se bases de dados de ciências da saúde em geral (LILACS, MEDLINE/Pubmed e SCIELO). Foram incluídos artigos originais disponibilizados na íntegra, publicados entre 1976 e 2012, em português, inglês ou espanhol, que avaliassem aspectos clínicos e laboratoriais da associação entre LES e alergia.

Resultados: Após a revisão da literatura, foram encontrados 26 artigos que atendiam aos critérios de inclusão previamente estabelecidos. A maior parte dos estudos demonstrou haver uma maior prevalência de doenças alérgicas em pacientes com LES e/ou em seus parentes quando comparados a um grupo controle sem a doença, sugerindo uma possível similaridade genética entre as duas patologias. Observou-se, também, um aumento dos níveis séricos de IgE em pacientes lúpicos que se correlacionou tanto com a presença de reações alérgicas quanto com a atividade de doença em alguns trabalhos. Entretanto, resultados contrários a estes foram observados em alguns estudos. Além disso, alguns artigos avaliaram a associação entre hormônios sexuais,

LES e alergias, sugerindo a possibilidade do estrógeno estar relacionado à hiperresponsividade a antígenos exógenos ou endógenos.

Conclusão: A associação entre doenças alérgicas, reações adversas a medicamentos e aumento da concentração dos níveis de IgE e presença de LES permanece controversa. A maior parte dos artigos analisados nesta revisão demonstrou haver associação entre doenças alérgicas e LES. Além disso, mostrou haver aumento dos níveis séricos de IgE em pacientes com LES que se correlacionou à atividade de doença. Diante dessa revisão integrativa, percebe-se a necessidade de ampliar os estudos sobre a relação entre essas duas doenças, objetivando esclarecer todas as dúvidas acerca do tema.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico; Alergias; Níveis séricos de IgE

ABSTRACT

Objectives: To investigate, in the literature, the existence of studies that relate the occurrence of allergic diseases in patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE).

Methods: For the study, we used the model of integrative literature review. This was developed in stages: selection of hypotheses or questions for review, selection of research to write the review sample, defining the characteristics of primary research that comprise the review sample, interpretation and reporting the results of the review. For the electronic search of the literature it was used databases of health sciences in general (LILACS, MEDLINE/PubMed and SciELO). We included original full articles, published between 1982 and 2012 in English, Portuguese or Spanish, to evaluate clinical and laboratory aspects of the association between SLE and allergy.

Results: The literature review found 26 articles that

1. Graduandas do curso de medicina da Universidade Federal da Paraíba – UFPB

2. Professora Adjunta de Reumatologia da UFPB

3. Professora Adjunta e Chefe do Serviço de Reumatologia da UFPB

met the inclusion criteria previously established. Most of the studies demonstrated higher allergic diseases prevalence in SLE patients and/or their family members when compared to a control group without the disease that suggests a possible genetic similarity between the two diseases. There was also an increase in serum IgE levels in SLE patients, which correlated with the presence of allergic reactions and disease activity in some studies. However, were observed in some studies results contrary to these. In addition, some articles have evaluated the association between sex hormones, SLE and allergies, and suggests the ability of estrogen to be related to hyperresponsiveness to endogenous or exogenous antigens.

Conclusion: The association between allergic diseases, adverse drug reactions and increasing of serum levels of IgE and the presence of SLE remains controversial. Most of the articles analyzed in this review demonstrated an association between allergic diseases and SLE. In Addition, they showed that the increase of serum levels of IgE in patients with SLE is correlated with disease activity. After this integrative review, we conclude that there is need to expand the studies on the relation between these two diseases, for to clarify all doubts of the subject.

Keywords: Systemic lupus erythematosus; Allergy; Serum IgE levels

INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica do tecido conjuntivo. Caracteriza-se por acometer diversos órgãos e sistemas e apresentar importantes distúrbios imunológicos, como a presença de autoanticorpos dirigidos a componentes intracelulares, sobretudo contra antígenos nucleares, alguns dos quais participam de lesão tissular imunologicamente mediada. Embora possa ocorrer em ambos os sexos e em qualquer faixa etária, incide mais frequentemente em mulheres jovens, na fase reprodutiva, numa proporção de 6 a 10 mulheres para um homem, com pico de incidência entre 15-45 anos¹.

Sua etiologia é desconhecida, entretanto admite-se etiopatogênese multifatorial, destacando-se fatores genéticos, demonstrados pela maior prevalência de LES em parentes de primeiro grau (5% a 12%) e entre gêmeos monozigóticos (25% a 50%) e dizigóticos (5%), ambientais (radiação ultravioleta, infecções virais,

substâncias químicas), alterações de hormônios sexuais, e fatores emocionais. A interação entre estes múltiplos fatores se associa à perda do controle imunorregulatório e tolerância imunológica, ao desenvolvimento de autoanticorpos, deficiência na remoção de imunocomplexos, ativação do sistema complemento e de outros processos inflamatórios que levam às manifestações clínicas e laboratoriais da patologia¹.

As formas clínicas do LES são variadas, podem envolver qualquer órgão ou sistema, isolada ou simultaneamente, durante qualquer período da doença. Esta acomete, sobretudo, articulações, pele, células e vasos sanguíneos, membranas serosas, rins e sistema nervoso. Seu diagnóstico se baseia em critérios clínicos e laboratoriais que se manifestam ao longo do tempo, com amplo diagnóstico diferencial, principalmente em fases iniciais^{1,2}.

A hipersensibilidade imediata, frequentemente chamada de alergia, representa um conjunto de reações imunes que ocorrem após o acoplamento de um antígeno a um anticorpo ligado a mastócitos de indivíduos previamente sensibilizados ao primeiro. Pode ocorrer como transtorno sistêmico ou reação local³. A alergia consiste na manifestação clínica de reações imunologicamente mediadas a substâncias estranhas, que são, em sua maioria, compostos proteicos. As doenças alérgicas são poligênicas e seu quadro clínico depende da interação entre fatores genéticos e ambientais. Os mecanismos envolvidos são complexos e não foram totalmente determinados⁴.

As doenças alérgicas apresentam distribuição geográfica variável, sendo mais prevalente em países industrializados, de cultura ocidental e língua inglesa e alguns países da América Latina (como o Brasil), predominando em suas áreas urbanas⁵. Sua prevalência vem aumentando a cada ano no mundo, sendo que de acordo com Charles et al, 2011, um em cada cinco americanos apresenta esta afecção⁶, o que provavelmente está associado a mudanças ambientais ocorridas nas últimas décadas^{5,6}. Embora homens e mulheres compartilhem mecanismos idênticos de ativação do sistema imunológico, há uma preponderância clínica de doenças atópicas em mulheres adultas. Por outro lado, entre as crianças o sexo mais acometido é o masculino (1.8 meninos para 1 menina). Além disso, sabe-se que as doenças alérgicas respiratórias variam com a idade, com pico de incidência na infância e adolescência, com a idade média de início entre 8-11,3 a 26 anos⁶.

O antígeno induz à produção de imunoglobulinas da classe E (IgE) específicas. Os mastócitos e os basófilos

expressam receptores de alta afinidade pela porção Fc da IgE. Assim, durante a re-exposição ao agente anti-gênico, a interação dos anticorpos ligados à parede de mastócitos e basófilos com o antígeno inicia uma cascata de eventos que promovem degranulação dessas células, com liberação de mediadores inflamatórios como histamina, ácido aracônico, leucotrienos e prostaglandinas. Os sintomas apresentam intensidade e gravidade variadas, podem se manifestar através de eritemas, prurido, tosse, rouquidão, dispnéia, sibilância, conjuntivite, edema de via aérea, broncoespasmo até choque com colapso circulatório e parada cardíaca^{7,8}.

As doenças alérgicas afetam a qualidade de vida de inúmeros pacientes e são responsáveis por gastos consideráveis no sistema de saúde. Portanto, há uma preocupação com o aumento da prevalência destas doenças, verificado nas últimas décadas, em países em desenvolvimento. Faz-se necessário, portanto, a existência de estratégias preventivas e medidas que visem à melhoria da qualidade de vida de seus portadores^{4,9}.

Alergia e LES apresentam alguns mecanismos fisiopatológicos semelhantes. Em ambos, o ponto chave para o desenvolvimento da patologia é a falta de regulação do sistema imune, com consequente produção de imunoglobulinas. O LES se caracteriza por uma resposta imune Th2 com produção significativa de interleucina 10 (IL-10). Esta resposta também é observada em atopias e algumas doenças parasitárias, sendo caracterizada por uma produção significativa de citocinas e anticorpos (IL-4, IL-10 e IgE)^{4,5}. Um aumento da concentração sérica de IgE tem sido associado com a atividade do LES e nefrite lúpica. Entretanto, a ocorrência de autoanticorpos antinucleares do tipo IgE em pacientes com LES não foi adequadamente investigada⁴.

Pacientes com LES sofrem de manifestações cutâneas frequentes e intensas, que podem ser confundidas com reações alérgicas devido ao prurido, entretanto, apresentam origem e tratamento diferentes^{1,8,9}. Deste modo, conhecendo a resposta para a questão da associação entre LES e doenças alérgicas, os médicos poderão diferenciar as manifestações clínicas causadas pelo LES das alérgicas. Direcionando melhor o tratamento e seguimento dos pacientes e definindo melhor seu prognóstico. Além disso, conhecendo tal associação, os profissionais poderão realizar ações preventivas contra o aparecimento de manifestações alérgicas; evitar a prescrição de determinados medicamentos e orientar os pacientes a evitar o contato com os alérge-

nos, melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

A literatura permanece controversa no que concerne à relação entre LES e doenças alérgicas. O objetivo do presente estudo foi averiguar a existência de trabalhos na literatura relacionando a ocorrência simultânea dessas duas entidades patológicas, a fim de verificar a prevalência de doenças alérgicas mediadas por IgE, tais como rinite alérgica, asma, dermatite atópica e alergia medicamentosa em pacientes portadores de LES.

METODOLOGIA

No atual estudo, foi utilizado o modelo de revisão integrativa de literatura, que reúne e sintetiza os resultados de pesquisas sobre determinado tema ou questão, de modo sistemático e ordenado. Assim, contribui para discussões sobre métodos e resultados de pesquisas e reflexões sobre a realização de futuros estudos^{11,12}. Ele permite obter um profundo entendimento sobre um determinado fenômeno, baseando-se em estudos anteriores. A diferença entre a revisão integrativa e a sistemática é que na segunda são considerados, apenas, estudos experimentais. Na primeira, também são levados em consideração estudos quase experimentais, teóricos e empíricos, apresentando, assim, uma abordagem mais ampla¹³.

A revisão integrativa foi desenvolvida nas seguintes etapas: seleção de hipóteses ou questões para a revisão; seleção das pesquisas para compor a amostra da revisão; definição das características das pesquisas primárias que compõem a amostra da revisão; interpretação dos resultados, e relato da revisão, proporcionando um exame crítico dos achados¹³.

Para o presente estudo, realizou-se uma pesquisa eletrônica da literatura, utilizando as bases de dados de ciências da saúde em geral, tais quais: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), MEDLINE/Pubmed e *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO). Utilizaram-se os seguintes descritores: *allergy and lupus* (alergia e lúpus), *IgE and lupus* (IgE e lúpus), *atopy and lupus* (atopia e lúpus) e *systemic lupus erythematosus and allergic diseases* (lúpus eritematoso sistêmico e doenças alérgicas).

Neste estudo foram incluídos 26 artigos originais disponibilizados integralmente ou apenas o resumo, publicados entre 1976 e 2012, em português, inglês ou espanhol, que avaliassem aspectos clínicos e laboratoriais da associação entre LES e alergia. Os artigos selecionados foram analisados de modo a confirmar se

TABELA I. AUTORES, PERIÓDICOS E ANO DE PUBLICAÇÃO DOS ARTIGOS ENCONTRADOS SOBRE «LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E ALERGIAS»

Autor	Tipo de Periódico	Ano de Publicação
Goldman JA et al	<i>Arthritis Rheum</i>	1976
Tuma SN et al	<i>Am J Nephrol</i>	1981
Rebhun et al	<i>Annals of Allergy</i>	1983
Mikecz et al	<i>Acta Med Hung</i>	1985
Petri et al	<i>J Rheumatol</i>	1992
Sequeira et al	<i>Lupus</i>	1993
Elkayam O et al	<i>Allergy</i>	1995
Sasai K et al	<i>Allergy</i>	1995
North J et al	<i>Br J Rheumatol</i>	1997
Shahar E et al	<i>Isr J Med Sci</i>	1997
Sekigawa et al	<i>Lupus</i>	2002
Cooper et al	<i>J Clin Epidemiol</i>	2002
Wozniacka et al	<i>Mediators Inflamm</i>	2003
Pope et al	<i>J rheumatol</i>	2003
Sekigawa et al	<i>Clin Exp Rheumatol</i>	2003
Atta et al	<i>Braz J Med Biol Res</i>	2004
Jiménez-Alonso et al	<i>J Rheumatol</i>	2004
Sekigawa et al	<i>Lupus</i>	2004
Higashi e Kawana	<i>Eur J Dermatol</i>	2005
Kosboth M et al	<i>Nat Clin Pract Rheumatol</i>	2007
Naitoh T et al	<i>Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi</i>	2009
Couto M et al	<i>Acta Reumatol Port</i>	2009
Parks et al	<i>Lupus</i>	2010
Atta AM et al	<i>Int Arch Allergy Immunol</i>	2010
Charles N et al	<i>Curr Allergy Asthma Rep</i>	2011
Liphaus BL et al	<i>Clinics (Sao Paulo)</i>	2012

preenchem os critérios descritos acima. Por fim, objetivando localizar artigos não encontrados na pesquisa inicial, utilizaram-se as listas de referências dos artigos selecionados. As publicações mais relevantes foram selecionadas e seus dados foram analisados e apresentados de forma discursiva e narrativa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta revisão integrativa, foram encontrados 26 artigos que atendiam aos critérios de inclusão previamente

estabelecidos. Dados sobre os artigos encontrados, com seus respectivos autores, periódicos e ano de publicação são sumarizados na Tabela I.

PREVALÊNCIA DE ALERGIAS EM PACIENTES COM LES: ESTUDOS CONTROLADOS

Nove dos artigos analisados abordaram o tema prevalência de alergias em pacientes com LES, através de estudos controlados (Tabela I). Destes, apenas um, de Sekigawa et al, 2012, mostrou que a frequência de manifestações alérgicas foi significativamente menor em pacientes lúpicos que no grupo controle. Embora tenha sido sutilmente maior nos familiares dos pacientes que nos do grupo controle. Estes pacientes foram interrogados sobre a presença de dermatite atópica, asma, rinite, conjuntivite alérgica e história familiar de atopias. Todos os pacientes estavam em uso de prednisona, dose média de 12,5 mg/dia, e apenas sete utilizavam também imunossupressores (ciclofosfamida e/ou ciclosporina). Assim, os autores concluíram que a terapia imunossupressora utilizada pode ter influenciado nos resultados e sugeriram a possibilidade de uma similaridade genética entre LES e distúrbios alérgicos¹⁴.

Os estudos de Goldman et al, 1976¹⁵, Sequeira et al, 1993¹⁶, e Shahar et al, 1997¹⁷, ratificaram a hipótese de que há uma maior prevalência de manifestações alérgicas nos pacientes lúpicos e em seus familiares que na população geral. O primeiro observou que os pacientes lúpicos, quando comparados aos controles, apresentaram aumentos significativos de prevalência de rinite alérgica e alergia medicamentosa¹⁵. No segundo, verificou-se que 63% dos pacientes lúpicos apresentaram no mínimo um tipo de desordem alérgica¹⁶. O terceiro demonstrou que 56% dos pacientes com LES apresentavam pelo menos um tipo de manifestação alérgica¹⁷. Estes três autores defenderam que o aumento da prevalência de alergias nas famílias dos pacientes com LES fornece alguma evidência em favor de uma disfunção hereditária imune em LES e alergia¹⁵⁻¹⁷. Corroborando com os dados de Sekigawa et al, 2012, que demonstraram maior prevalência de alergia nos familiares de pacientes com LES: pelo menos um tipo de alergia (55% versus 24%), rinite alérgica (30% versus 14%), asma (25% versus 9%), e rinite e asma juntas (44% versus 20%)¹⁴.

Contrariando os trabalhos supracitados, nos estudos de Wozniacka et al⁵, Jiménez-Alonso et al¹⁸ e Morton et al¹⁹, não foi verificada diferença estatística significativa na prevalência de manifestações alérgicas entre

o grupo com LES e o controle. Embora Wozniacka et al¹⁷ tenham encontrado uma maior incidência de reações alérgicas a antibióticos nos pacientes com LES, os autores postulam que este achado pode se dever ao fato destes pacientes serem mais expostos a antibióticos que a população em geral. Além disso, observou-se uma concentração total de IgE significativamente mais elevada durante a fase ativa da doença, mostrando que pode desempenhar um papel no LES¹⁸. Vale salientar que o segundo artigo avaliou, apenas, a presença de reações alérgicas ao pólen¹⁹.

Em 1995, Sasai et al avaliaram a prevalência de doenças alérgicas e níveis séricos de IgE em filhos de mães com LES. Nenhuma das crianças avaliadas apresentava quaisquer sintomas reumáticos. Os autores observaram que houve maior prevalência de reações alérgicas nas crianças de mães com LES quando comparadas ao grupo controle. Além disso, 39% delas apresentou níveis mais elevados de IgE que a faixa normal para a idade, indicando que fatores genéticos podem influenciar a presença de doença alérgica em crianças de mães com LES²⁰.

A análise desses estudos evidencia grande divergência da literatura quanto ao tema em questão, mostrando a necessidade de mais estudos científicos sobre o tema (Tabela II).

LES E REAÇÕES ALÉRGICAS A MEDICAMENTOS

Quatro dos artigos encontrados abordam a relação entre LES e reações alérgicas a medicamentos, todos eles relacionados à alergia a antibióticos. Pope et al, em 2003, pesquisaram sobre a exposição e reações alérgicas às seguintes classes de drogas: antibióticos beta-lactâmicos, sulfonamidas, drogas modificadoras da doença anti-reumáticas e anti-inflamatórios não esteroidais. Observaram não haver diferença entre os pacientes com LES e o controle com artrite (artrite reumatoide, provável artrite reumatoide e artrite psoriásica), com relação às intolerâncias e reações alérgicas verdadeiras, exceto as reações cutâneas para antibióticos à base de sulfas, que foram mais frequentes em pacientes com LES²¹.

Em contraponto a esse estudo, Petri et al, em 1992, observaram que 27 % dos pacientes com LES apresentavam alergia à penicilina/cefalosporina, 31 % à sulfonamida, 7 % à tetraciclina e 13 % à eritromicina; em todos os casos, a reação alérgica mais comum foi o rash. Este estudo mostrou que alergia aos antibióticos é um achado comum em pacientes lúpicos, e que a alergia à sulfonamida pode estar associada à exacerba-

ção do lúpus²².

Houve também um estudo, de Coorper et al, 2002, que a associou a presença de história de alergia medicamentosa, sobretudo aos antibióticos a base de sulfas e penicilinas, como fator de risco para o desenvolvimento de LES. Este trabalho mostrou que 45,3% dos pacientes lúpicos apresentavam algum tipo de alergia medicamentosa, comparados a 26,8% do grupo controle. Dos pacientes com LES 11,6% a drogas a base de sulfas e 17,9 a penicilinas²³.

Naitoh et al, em 2009, relataram um caso de reação alérgica ao antibiótico sulfametoxazol-trimetoprim em paciente com nefrite lúpica, em que a paciente apresentou quadro de meningite asséptica, febre e trombocitopenia²⁴. Neste mesmo ano, Couto et al relataram um caso de reação de hipersensibilidade tipo IV em paciente portadora de lúpus há 12 anos, após uso de amoxicilina²⁵.

HORMÔNIOS SEXUAIS, ALERGIAS E LES

Seikigawa et al, 2004, estudaram o papel dos hormônios sexuais na patogênese do LES, discutindo sua possível participação na superexpressão e hiperresponsividade a autoantígenos. Sabe-se que, no LES, há hiperreatividade a antígenos exógenos, e esta é semelhante à encontrada em pacientes atópicos. A comparação entre LES e atopia, neste contexto, sugere a possibilidade do estrógeno estar relacionado à hiperresponsividade a antígenos exógenos ou endógenos, devido, principalmente, à promoção da produção de citocina do tipo Th-2 em ambas as doenças²⁶.

DERMATITE ATÓPICA E LES

Em 2005, Higashi e Kawana relatam dois casos clínicos de pacientes com dermatite atópica que desenvolveram LES²⁷. Em 2007, Kosboth et al relatam o caso de uma paciente com LES havia 8 anos, que apresentou reação de hipersensibilidade tardia ao níquel e, possivelmente, ao dicloreto de cobalto presente em armações de óculos da paciente, o que causou uma erupção malar que imitava lesão do lúpus eritematoso cutâneo agudo²⁸. Assim como estes autores, Kosboth et al, 2007, afirmaram que pode haver uma relação entre dermatite atópica e outras doenças autoimunes como LES, doença de Crohn e artrite reumatoide, em concordância com estudos anteriores que observaram maior frequência de atopias nos pacientes lúpicos^{26,27}. Além disso, sugeriram que componentes genéticos subjacentes podem não ser específicos de doença ou tecido, partilhando mecanismos básicos de regulação imune^{27,28}.

TABELA II. PREVALÊNCIA DE MANIFESTAÇÕES ALÉRGICAS EM PACIENTES COM LES: ESTUDOS CONTROLADOS

Estudo	Manifestações alérgicas LES x Controle	Dermatite atópica Les x Controle	Rinite alérgica Les x Controle	Asma Les x Controle	Fármacos Les x Controle	Manifestações alérgicas em familiares Les x Controle	Níveis sérico de IgE LES x Controle
Goldman et al, 1976	-	-	Aumento da incidência nos pacientes com LES	-	Aumento da incidência nos pacientes com LES	-	A média dos níveis séricos de IgE nos pacientes com LES foi de 251IU
Sequeira et al, 1993	63% versus 30,3%	36% versus 17%	-	-	38% versus 17%	55% versus 24%	-
Sasai et al, 1995	-	-	-	-	-	78% versus 30%	-
Shahar et al, 1997	56% dos pacientes com LES: no mínimo um tipo de manifestação alérgica	-	-	-	-	-	-
Sekigawa et al, 2002	23% versus 48%	-	-	-	-	67% versus 59%	-
Wozniacka et al, 2003	19,4% dos pacientes com LES	2,8% dos pacientes com LES	13,8% dos pacientes com LES	0% dos pacientes com LES	36,1% dos pacientes com LES	-	Nível sérico de IgE médio foi de 45,5 IU/ml nos pacientes com LES em relação a 24 IU/ml no grupo controle
Jiménez-Alonso et al, 2004	Sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (33,7% vs 28%)	-	-	-	-	-	-
Atta et al, 2004	-	-	-	-	-	-	IgE sérica acima de 150 UI/ml, observada em 33% dos pacientes com LES
Parks et al, em 2010	-	-	-	-	-	-	32% versus 25%

NÍVEIS SÉRICOS DE IgE TOTAL EM PACIENTES COM LES

Quanto à associação entre os níveis séricos de IgE e o LES, 12 estudos abordaram este tema (Tabela III). Destes, três avaliaram os níveis de IgE sérica total e presença de atopias em pacientes com LES.

Goldman et al, 1976, também avaliaram a presença de atopias e os níveis séricos de IgE em pacientes com LES. Eles observaram que estes pacientes quando comparados a um grupo controlo, apresentaram aumentos significativos de apenas rinite alérgica e alergia medicamentosa, sem aumento dos níveis de IgE¹⁵.

Em 2003, Sekigawa et al, concluíram, através de revisão da literatura, que estudos recentes indicavam que o risco de doenças alérgicas mediadas e/ou associadas a IgE não é marcadamente aumentado em pacientes lúpicos, apesar de haver maior história de alergia em suas famílias, contrariando os resultados de Goldman et al²⁹.

Em concordância, Atta et al, 2004, excluem uma possível associação entre LES e alergias, afirmando que pacientes lúpicos podem apresentar níveis de IgE elevados e autoanticorpos antinucleares IgE específicos, sem sinais clínicos de alergia ou produção de anticorpos IgE antialérgenos⁴.

TABELA III. NÍVEIS SÉRICOS DE IgE, ATOPIAS, ATIVIDADE DE DOENÇA E NEFRITE NO LES

Estudo	Níveis séricos de IgE (LES versus Controlo)	Aumento dos Níveis séricos de IgE relacionado a atividade de doença (LES)	Associação com sinais clínicos de alergia	Associação com nefrite lúpica
Goldman et al, 1976	Não houve aumento nos níveis séricos de IgE nos pacientes com LES	–	Apenas rinite alérgica e alergia medicamentosa	–
Tuma et al, 1981	–	–	–	Em 35% dos pacientes com LES
Rebhun et al, 1983	–	Presente	–	–
Mickez et al, 1984	–	Presente	–	–
Elkayam et al, 1995	–	Presente	–	Presente
Wozniacka et al, 2003	Significativamente mais elevada nos pacientes com LES, durante a fase ativa da doença, que no controlo	–	–	–
Atta et al, 2004	IgE sérica acima de 150 UI/ml, observada em 33% dos pacientes com LES	–	Ausente	–
Atta et al, 2010	31,5% dos pacientes com LES apresentavam anticorpos antinucleares IgE, associados a altos níveis séricos de IgE	–	–	–
Parks et al, 2010	32% versus 25% (p = 0,06)	–	–	–
Liphaus et al, 2012	IgE > 100 UI/ml foram observadas em 45% dos pacientes com LES	–	Presente em 21% dos pacientes com LES	–

Em contraponto aos estudos citados anteriormente, Parks et al, 2010, constataram a presença de níveis de IgE total mais elevados em pacientes lúpicos que no grupo controle. Estes também foram significativamente maiores nos pacientes não-brancos e nos com início de asma e urticária na infância (menor de 18 anos), e no grupo controle que relatava asma infantil, febre do feno, eczema e urticária no início da idade adulta³⁰.

Corroborando o estudo de Parks et al, 2010, Liphaus et al, 2012, concluíram que os pacientes com LES apresentam maiores níveis séricos de IgE quando comparados à população normal, isto não está relacionado a doenças alérgicas ou parasitárias. Indicando que os níveis elevados de IgE podem ser considerados como um marcador da desregulação imune no LES³¹.

Atta et al, 2010, concluíram, através da realização de estudo controlado, que os anticorpos IgE contra autoantígenos celulares, envolvidos na expressão de proteínas, proliferação celular e morte celular, estão presentes em pacientes com LES³².

North et al, 1997, relataram o caso de uma paciente lúpica que desenvolveu quadro de síndrome de hiper-IgE, caracterizada por níveis séricos de IgE maiores que 2000 UI/L, sem dermatite atópica ou eosinofilia. Os autores indicam que o caso é insuficiente para afirmar que há uma relação entre o LES e tal síndrome, portanto são necessárias maiores investigações a respeito do tema³³.

Charles et al, 2011, realizaram um estudo para avaliar o papel dos basófilos e da autoativação de IgE na patogênese do LES. Eles concluíram que tanto o modelo de LES em ratos quanto o de seres humanos suportam o conceito de que a ativação do basófilo por complexos imunes, contendo IgE autorreativa, serve para amplificar a produção de autoanticorpos, contribuindo para a patogênese da doença³⁴.

NÍVEIS SÉRICOS DE IgE TOTAL E ATIVIDADE DE DOENÇA EM PACIENTES COM LES

Tuma et al, 1981, e Elkayam et al, 1995, observaram que o aumento dos níveis séricos de IgE estão associados com maior incidência de depósitos de IgE em pacientes com nefrite lúpica. A presença destes depósitos nos pacientes com nefrite lúpica pode ter um mau prognóstico^{35,36}.

Rebhun et al, em 1983³⁷, Mickez et al, 1984³⁸, e Elkayam et al, 1995³⁶, observaram que os níveis séricos de IgE foram significativamente maiores durante o estágio ativo do LES que na remissão. Então, concluíram haver necessidade de mais investigações, objetivando

resolver a questão sobre se o aumento de IgE durante a atividade da doença é primário ou secundário³⁶⁻³⁸.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O interesse de pesquisadores e médicos sobre a relação entre LES e alergias é crescente, embora ainda haja poucos estudos sobre o tema. A associação entre doenças alérgicas, reações adversas a medicamentos e aumento dos níveis séricos de IgE e presença de LES permanece controversa, desse modo é necessário que haja uma amplificação dos estudos sobre tal temática, objetivando esclarecer as dúvidas.

Nesta revisão, a maioria dos artigos encontrados foi realizada em países desenvolvidos, a partir do ano 2002, e demonstrou haver uma relação entre doenças alérgicas e LES. Além disso, mostrou que a maior parte dos pacientes com LES apresenta elevados níveis séricos de IgE, que se correlacionam com os períodos de atividade de doença, embora possa ou não estar associados a sinais clínicos de atopias. Outro dado observado foi que reações alérgicas a medicamentos, sobretudo a antibióticos, foram mais frequentes nesses pacientes, embora não estejam relacionadas à elevação dos níveis séricos de IgE.

Entre as dificuldades encontradas para a realização deste estudo, citamos o fato de alguns dos artigos não apresentarem o texto disponível na íntegra, dificultando uma análise crítica e conclusiva a cerca dos respectivos estudos.

Percebemos a necessidade de ampliar os estudos a cerca da relação entre o LES e as doenças alérgicas, em especial de estudos controlados sobre a prevalência de manifestações alérgicas em pacientes com LES, pois este ainda é um tema pouco explorado cientificamente e os resultados obtidos são bastante controversos.

AGRADECIMENTOS

As autoras agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a Universidade Federal da Paraíba (UFPB), pelo apoio a esta pesquisa.

CORRESPONDÊNCIA PARA

Alessandra Sousa Braz
Rua Borja Peregrino, 191, Torre.
João Pessoa-PB
E-mail: alessabraz@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Postal M, Costallat LT, Appenzeller S. Biological therapy in systemic lupus erythematosus. *Int J Rheumatol* 2012; 2012:578641. doi: 10.1155/2012/578641.

2. Assis MR, Baaklini CE. Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Rev Bras Med* 2009; 66: 274-285.
3. Contran RS, Kumar V, Robbins SL, Abbas AK, Fausto N. *Patologia – Bases Patológicas das doenças* 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
4. Atta AM, Sousa CP, Carvalho EM, Sousa-Atta ML. Immunoglobulin E and systemic lupus erythematosus. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37:1497-1501.
5. Wozniacka A, Sysa-Jedrzejowska A, Robak E, Samochocki Z, Zak-Prelich M. Allergic diseases, drug adverse reactions and total immunoglobulin E levels in lupus erythematosus patients. *Mediators Inflamm* 2003; 12: 95-99.
6. Ponte EV, Rizzo JA, Cruz AA. Inter-relação entre asma, atopia e infecções helmínticas. *J. bras. pneumol.* [serial on the Internet] 2007 ; 33: 335-342.
7. Charles S, Ebert Jr, Pillsbury HC. *Epidemiology of Allergy: Allergies for the Otolaryngologist* 2011; 44:537-548.
8. Allarcon JB, Malito M, Linde H, Brito ME. Latex Allergy. *Rev Bras Anestesiologia* 2003; 53: 89-96.
9. Alfaro M, Tapinhas F, Neves A, Costa TJ. Atopy and autoimmunity - a case report. *Rev Port Pneumol* 2007; 13:729-735. (Abstract)
10. Asher MI, Weiland SK. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: Suppl 5:52-66; discussion 90-91.
11. Broome M.E. (1993) Integrative literature reviews for the development of concepts. In *Concept Development in Nursing*, 2nd. eds, W.B. Saunders Co., Philadelphia, PA, pp. 231-250.
12. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto contexto Enferm* 2008; 17:758-764.
13. Bertolin DC, Pace AE, Kusumota L, Ribeiro RCHM. Modos de enfrentamento dos estressores de pessoas em tratamento hemodialítico: revisão integrativa da literatura. *Acta paul enferm* 2008; 21: 179-186.
14. Sekigawa I, Yoshiike T, Iida N, Hashimoto H, Ogawa H. Allergic disorders in systemic lupus erythematosus: prevalence and family history. *Lupus* 2002; 11: 426-429.
15. Goldman JA, Klimek GA, Ali R. Allergy in systemic lupus erythematosus. IgE levels and reaginic phenomenon. *Arthritis Rheum* 1976; 19:669-676. (Abstract)
16. Sequeira JF, Cestic D, Keser G, Bukelica M, Karanagnostis S, Khamasta MA, Hughes GR. Allergic disorders in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1993; 2:187-191.
17. Shahar E, Lorber M. Allergy and SLE: common and variable. *Isr J Med Sci* 1997 Feb; 33:147-149. (Abstract)
18. Jiménez-Alonso J, Jiménez-Jáimez J, Almazán MV. Pollen allergies in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2004; 31:1873; author reply 1873-1874.
19. Morton S, Palmer B, Muir K, Powell RJ. IgE and non-IgE mediated allergic disorders in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 660-663.
20. Sasai K, Furukawa S, Hashimoto H, Yabuta K. Increased levels of serum IgE in children of mothers with systemic lupus erythematosus. *Allergy* 1995;50:370-373. (Abstract)
21. Pope J, Jerome D, Fenlon D, Krizova A, Ouimet J. Frequency of adverse drug reactions in patients with systemic lupus erythematosus. *J rheumatol* 2003; 30:480-484. (Abstract)
22. Petri M, Allbritton J. Antibiotic allergy in systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J Rheumatol* 1992; 19:265-269.
23. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS. Risk factors for development of systemic lupus erythematosus: allergies, infections, and family history. *J Clin Epidemiol.* 2002; 55:982-989.
24. Naitoh T, Yamamoto M, Kawakami K, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, Takahashi H, Shinomura Y. [Case of systemic lupus erythematosus repeated with various allergic reactions by trimethoprim-sulfamethoxazole]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2009;32:492-498. Japanese. (Abstract)
25. Couto M, Duarte C, Geraldés A, Medeiros C, Inês L, Malcata A. Rash, fever and proteinuria after amoxicillin in a SLE patient. *Acta Reumatol Port* 2009;34:526-530.
26. Sekigawa I, Naito T, Hira K, Mitsuishi K, Ogasawara H, Hashimoto H, Ogawa H. Possible mechanisms of gender bias in SLE: a new hypothesis involving a comparison of SLE with atopy. *Lupus* 2004; 13: 217-222.
27. Higashi N, Kawana S. Atopic eczema complicated by systemic lupus erythematosus. *Eur J Dermatol* 2005; 15: 500-502.
28. Kosboth M, Chin-Loy A, Lyons R, Wesson SK, Reeves WH. Malar rash caused by metal allergy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:240-245.
29. Sekigawa I, Yoshiike T, Iida N, Hashimoto H, Ogawa H. Allergic diseases in systemic lupus erythematosus: prevalence and immunological considerations. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 117-121.
30. Parks CG, Biagini RE, Cooper GS, Gilkeson GS, Dooley MA. Total serum IgE levels in systemic lupus erythematosus and associations with childhood onset allergies. *Lupus* 2010; 19: 1614-1622.
31. Liphauts BL, Jesus AA, Silva CA, Coutinho A, Carneiro-Sampaio M. Increased IgE serum levels are unrelated to allergic and parasitic diseases in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Clinics (Sao Paulo)* 2012;67:1275-1280.
32. Atta AM, Santiago MB, Guerra FG, Pereira MM, Sousa Atta ML. Autoimmuneresponse of IgE antibodies to cellular self-antigens in systemic Lupus Erythematosus. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 152:401-406. doi:10.1159/000288293. (Abstract)
33. North J, Kotecha S, Houtman P, Whaley K. Systemic lupus erythematosus complicating hyper IgE syndrome. *Br J Rheumatol* 1997;36:297-298.
34. Charles N, Rivera J. Basophils and autoreactive IgE in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11:378-387. doi: 10.1007/s11882-011-0216-5.
35. Tuma SN, Llach F, Sostrin S, Dubois EL, Massry SG. Glomerular IgE deposits in patients with lupus nephritis. *Am J Nephrol* 1981;1:31-36. (Abstract)
36. Elkayam O, Tamir R, Pick AI, Wysenbeek A. Serum IgE concentrations, disease activity, and atopic disorders in systemic lupus erythematosus. *Allergy* 1995;50:94-96.
37. Rebhun J, Quismorio F Jr, Dubois E, Heiner DC. Systemic lupus erythematosus activity and IgE. *Ann Allergy* 1983; 50: 34-36. (Abstract)
38. Mikecz K, Sonkoly I, Mészáros C, Szegedi G. Serum IgE level in systemic lupus erythematosus. *Acta Med Hung* 1985; 42:59-65.