



AUTOIMUNIDADE: UM PANORAMA ACERCA DAS CAUSAS E TRATAMENTOS

BRUNA GIACOMIN DÖRING; GABRIELA FRANCO FURRER; ISADORA LUISA DUARTE; LUIZ GUSTAVO GONZALES; MICHEL BAQUINI MENNA

RESUMO

Outrora, os mecanismos que levavam ao desenvolvimento de doenças imunomediadas eram pouco conhecidos e, portanto, o tratamento dessas condições não era sequer algo a ser imaginado, levando os acometidos, muitas vezes, à incapacidade física. Todavia, no decorrer das últimas décadas, esses complexos distúrbios passaram a ser desvendados e, na atualidade, os aprendizados obtidos no decorrer dos últimos anos permitiram que tecnológicos fármacos capazes de impedir a progressão dessas enfermidades a um nível celular se tornassem uma realidade, contribuindo para a manutenção da funcionalidade e da qualidade de vida dos pacientes - hoje menos afetados pelos efeitos colaterais graves trazidos pelos tratamentos graças ao surgimento de drogas cada vez mais direcionadas aos componentes defeituosos do organismo, como é o caso das terapias-alvo imunobiológicas. Além disso, a busca pela prevenção do desenvolvimento dessas condições por meio da redução da exposição a fatores exógenos que predispõe à autoimunidade também se tornou possível, virando um grande objetivo da comunidade científica, que passou a atuar com a finalidade de conscientizar a população a fim de evitar quadros imunomediados. Nesse viés, o objetivo do presente trabalho é reunir as evidências sobre esse assunto com a finalidade de melhor compreender esses processos, de maneira a os impedir ou, ao menos, deter a sua progressão da forma mais segura possível através de um tratamento direcionado capaz de impedir as consequências sistêmicas da doença de base sem que um ataque generalizado seja necessário. Para isso, foi realizada uma revisão da bibliografia disponível nas plataformas Google Acadêmico e Pubmed entre os anos de 1979 e 2020 visando à coleta de dados das melhores fontes acerca do assunto.

Palavras-chave: autoimunidade; causas exógenas e endógenas; terapias imunobiológicas

1. INTRODUÇÃO

Doenças autoimunes costumam se caracterizar pela perda de uma capacidade primordial para o organismo: a autotolerância, a habilidade de diferenciar o que é intrínseco do que é extrínseco.

O dano a essa competência pode ser acarretado por fatores decorrentes do funcionamento do corpo do próprio indivíduo, dos quais destacam-se os polimorfismos de moléculas de histocompatibilidade e distúrbios envolvendo componentes da imunidade inata como o sistema Complemento e os receptores Toll-like. Assim como anomalias em integrantes da imunidade adquirida como os linfócitos com função regulatória, falhas nos processos de apoptose, citocinas inflamatórias e os fatores hormonais, regulados genicamente. (Silva de Souza A. W., et al.2010).

Outrossim, pode ser provocado por causas exógenas químicas e físicas como exposições a agentes como raios UV, pesticidas e drogas (Silva de Souza A. W., et al. 2010) e

também por infecções bacterianas e virais - que podem gerar dano tecidual e necrose celular por meio de inúmeros processos como o mimetismo molecular, a exposição de epítomos crípticos presentes nos autoantígenos e o desbloqueio de antígenos outrora inacessíveis para as células imunocompetentes. (Ercolini AM, Miller SD. 2009).

Tendo em vista os fatores que tendem a ocasionar tais defeitos imunes, o presente trabalho busca compreender melhor as origens dessas falhas, assim como entender maneiras de atenuar os sintomas trazidos pelas condições oriundas delas por meio de tratamentos envolvendo glicocorticóides e os grandes destaques das últimas décadas: as medicações imunobiológicas. Sob essa perspectiva, essa revisão bibliográfica visa ao desbravamento desse tão complexo sistema, capaz de salvar e de destruir um organismo com as exatas mesmas armas.

Compreender as possíveis origens das doenças imunomediadas por meio da revisão sistemática de artigos sobre o assunto; identificar meios de evitar o desenvolvimento dessas condições por meio do afastamento de fatores exógenos que podem predispor ao desenvolvimento de disfunções do sistema imune e entender o mecanismo de ação de diferentes tipos de fármacos imunossupressores no controle dessa classe de doenças e os seus riscos e benefícios.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

No presente trabalho foi realizada uma revisão da literatura descritiva e documental acerca do tema proposto. A identificação das fontes bibliográficas foi feita por meio de uma detalhada pesquisa nas plataformas Google Acadêmico e Pubmed, seguida por uma leitura analítica do material lá disponibilizado e da seleção dos principais pontos trazidos por cada uma das fontes, publicadas entre os anos de 1997 e 2020. Por fim, foram unificadas as informações para que conclusões pudessem ser tomadas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Causas endógenas:

Por meio da imunidade inata, componentes do próprio organismo podem acabar desencadeando uma resposta errônea direcionada contra si mesmos. É o caso dos processos inflamatórios, que podem gerar um estímulo imunológico denominado efeito adjuvante. Esse efeito, mediado por moléculas inflamatórias, pode ser explicado pela indução da expressão de moléculas HLA de classe I e II pelas células do tecido danificado, que passam a funcionar como apresentadoras de antígenos (APC). Nessa conjuntura, podem surgir autoantígenos, resultando em um possível quadro de autoimunidade (Silva de Souza A. W., et al. 2010).

Outrossim, erros no processo de morte celular programada que manejam a gestão de resíduos como antígenos nucleares e ácidos nucleicos podem causar a ativação de uma resposta imune inflamatória por meio do estímulo de receptores de ácidos nucleicos - como os receptores do tipo Toll. (Fujito et al, 2019). Processos químicos como a metilação do genoma das células apoptóticas e a acetilação e a desacetilação de resíduos de aminoácidos dentro de histonas - que têm papel estrutural nas moléculas de cromatina e na modulação da transcrição gênica - mostram-se, também, extremamente ligados ao desenvolvimento de doenças imunomediadas como o Lúpus. (Grammer et al., 2018).

O comprometimento de mecanismos que previnem a autoimunidade como a deleção (a remoção, por meio da apoptose, de linfócitos T auto-reativos durante o seu processo de maturação no timo), a anergia (a ausência de uma resposta humoral devido a não responsividade do sistema imune às células apresentadoras de autoantígenos) e a supressão

(contenção dos linfócitos auto-reativos pela ação de citocinas produzidas por outros linfócitos) também podem contribuir para o surgimento da autoimunidade. Isso ocorre principalmente em casos onde, devido à leucopenia, a frequência do processo de supressão e de anergia é reduzida e a produção de auto-linfócitos não é checada e combatida por células imunológicas não defeituosas, aumentando, então, as chances de distúrbios imunomediados. (Bolon B,2012).

Nesse cenário, sabe-se que doenças autoimunes são mais prevalentes em indivíduos do sexo feminino. Acredita-se que a maior propensão a essa classes de doenças se dá devido às diferenças entre os hormônios sexuais de homens e mulheres, que podem ser ainda mais significativas após intervenções contraceptivas e reposições hormonais terapêuticas que induzem a expressão e a regulação de receptores de estrógenos em macrófagos e linfócitos T e B que, ao serem ativados, atuam diretamente na sensibilização de células apoptóticas e na expressão de moléculas de adesão e de citocinas. Sabe-se, também, que o estresse, por ter a capacidade de alterar o quadro hormonal do paciente, possui relação direta com a autoimunidade, visto que seus hormônios possuem ação supressora e, como citado anteriormente, a leucopenia comumente é associada ao desenvolvimento de condições imunomediadas. Assim como o processo natural do envelhecimento, que dá origem a um aumento das espécies reativas a oxigênio no organismo e origina modificações nos telômeros de todas as células, causando alterações cromossômicas que podem atuar diretamente na modificação dos genes MHC, que podem passar a expressar epítomos desconhecidos ao sistema imune, gerando um ataque às células do próprio organismo. (Bolon B,2012).

Mutações em pontos inespecíficos dos genes das proteínas das superfícies celulares como o MHC e o HLA também são relacionados às doenças autoimunes; contudo, não parece haver uma causa meramente genética para a autoimunidade, que se apresenta, até o momento, como uma condição cujo desenvolvimento é multifatorial. (Ceccareli et al, 2016).

Causas exógenas:

O sistema imune também pode ser afetado por componentes exteriores como infecções bacterianas e virais, que podem gerar dano tecidual e necrose celular por meio de inúmeros processos como o mimetismo molecular, que ocorre quando epítomos dos patógenos apresentam uma reação cruzada com epítomos auto-derivados. Então, os epítomos derivados dos patógenos são carregados por uma célula apresentadora de antígenos (APC) e apresentados a linfócitos T citolíticos por meio do complexo de histocompatibilidade (MHC) I ou por linfócitos T auxiliares via MHC classe II. As células T ativadas pelos epítomos patogênicos que fazem reação cruzada com epítomos autólogos conseguem, enfim, danificar o tecido do próprio organismo por meio da lise celular ou da liberação de citotoxinas. As citocinas liberadas são capazes de ativar macrófagos por prover auxílio para os linfócitos B. Em seguida, a superfície dos antígenos derivados de patógenos é reconhecida pelos linfócitos B, servindo de gatilho para a secreção de anticorpos. Os anticorpos podem, então, causar perda da função do tecido ou se ligar a macrófagos, incentivando a produção de mais citotoxinas prejudiciais ao tecido. O dano tecidual por si só irá iniciar uma massiva liberação antígenos de reação cruzada e eles serão captados pelas células apresentadoras de antígenos causando ainda mais estrago, em um verdadeiro ciclo de auto destruição causada “por engano”. (Ercolini AM, Miller SD).

Ademais, quimioterápicos, corticoesteroides, hidrocarbonetos policíclicos, imunotóxicos, hidrocarbonetos polihalogenados e outras substâncias químicas de origem exógena com atividade agonista ou antagonista de fatores de transcrição, além de indutores ou inibidores de enzimas envolvidas na transcrição gênica, podem, também, favorecer distúrbios autoimunes por transformarem os meios de sinalização celular e hormonal dos

tecidos e do próprio sistema imunológico. Isso tem potencial de transformar células saudáveis em imunogênicas, uma vez que gera uma quebra da homeostase entre substâncias pró e anti-inflamatórias e dá origem a espécies reativas de oxigênio, capazes de causar danos às membranas plasmáticas. (Bolon, 2012).

Tratamentos:

Levando em consideração o enorme potencial de dano físico trazido pelas enfermidades imunomediadas, especialmente as reumatológicas tratadas com mais enfoque na presente revisão bibliográfica, pode-se dizer que a expansão da gama de medicamentos usados no tratamento dessas condições deve ser considerada uma verdadeira revolução, uma vez que o surgimento de novas drogas imunossupressoras e imunomoduladoras possibilitou que a progressão desses males fosse impedida, de modo a trazer qualidade de vida para os pacientes e reduzir os seus riscos sistêmicos relacionados aos próprios processos inflamatórios das doenças de base. (Fernández-Ruiz M, Meije Y, Manuel O, et al. 2018).

Glucocorticoides, uma terapia não específica que afeta a imunidade inata e adquirida e que têm como principal efeito colateral o aumento da predisposição a infecções, são uma das classe de fármacos amplamente usadas no tratamento das patologias inflamatórias, alérgicas, imunológicas e malignas. Esses medicamentos atravessam a membrana plasmática e ligam-se aos receptores intracelulares para translocação para o núcleo, onde eles interagem com o DNA e geram uma transcrição diferenciada de alguns genes. Esse processo resulta num bloqueio de determinados genes pró-inflamatórios, no recrutamento de fatores de transcrição para a codificação de moléculas anti-inflamatórias, no bloqueio da maioria das citocinas inflamatórias - por meio do impedimento da atuação de fatores de transcrição atuantes na síntese da enzima conversora de angiotensina e das enzimas que degradam a bradicinina (Borson DB, et al. 1991) -, na supressão de eicosanóides inflamatórios nas células fagocíticas por meio da inibição da liberação do ácido araquidônico dos fosfolípidios da membrana (Flower RJ, et al. 1979) e na supressão da síntese de ciclo-oxigenase-2 (COX-2) - responsável pela produção de prostaglandinas nos locais de lesão e inflamação tecidual (Chen CC et al, 2000). Além das funções pós transcricionais como a inibição da secreção de citocinas. (Rhen T, Cidlowski JA, 2005). Como resultado disso, os glucocorticoides afetam profundamente a função dos leucócitos e das células endoteliais, resultando num aumento da dificuldade das células de defesa em aderirem ao endotélio vascular e sair da circulação. Nesse cenário, a entrada deles em lesões teciduais ou em locais infeccionados é prejudicada. (Chatham WW, et al. 2020).

Entretanto, nos últimos anos uma outra classe de fármacos assumiu um grande destaque na área da imunologia e da reumatologia: as terapias imunobiológicas, que podem ser categorizadas em três grupos: os modificadores de resposta biológica, as terapias genéticas e as terapias-alvo. Elas ganharam tamanha ênfase nos últimos anos por atuarem mais localmente nas áreas do sistema imunológico que apresentam falhas, de maneira a gerar menos efeitos colaterais sistêmicos e promover mais segurança para os seus utilizadores.

As terapias modificadoras de resposta biológica abrangem interferons, exógenos, interleucinas, fatores estimuladores de colônias e agentes imunomoduladores específicos e tem como principal meta a estimulação do sistema imune com o objetivo de combater as células autólogas defeituosas. (Fernández-Ruiz M, Meije Y, Manuel O, et al. 2018).

Enquanto isso, as terapias genéticas operam genes de modo a simular a resposta imune contra células cancerígenas, substituir genes defeituosos, sensibilizar tecidos cancerígenos a tratamentos como a quimioterapia e a radioterapia e o bloquear ferramentas antiapoptóticas. (Fernández-Ruiz M, Meije Y, Manuel O, et al. 2018).

Já as terapêuticas-alvo, as mais comumente usadas na hodiernidade, atuam tanto nas

neoplasias malignas quanto nas patologias inflamatórias autoimunes, visto que podem direcionar o tratamento para as células envolvidas na fisiopatologia da doença, diminuindo os efeitos colaterais, uma vez que poupam tecidos normais do ataque químico e biológico. Elas podem agir em inúmeros alvos simultaneamente, dentre os quais destacam-se os receptores da superfície celular, as citocinas, as imunoglobulinas, as enzimas intracelulares e, até mesmo, as toxinas oriundas de bactérias. As citocinas, os mediadores imunossolúveis, as moléculas ou receptores de superfície celular e os componentes da cascata de sinalização intracelular envolvida na fisiopatologia da doença de base são os elementos-chave no controle do ciclo celular e, conseqüentemente, na estabilização da homeostase do sistema imunológico. O bloqueio dessas vias de controle de respostas imunes inflamatórias, apesar de favorecer o controle da doença inflamatória de base, influencia na resposta à infecção aguda e, por isso, aumenta a susceptibilidade do paciente à infecções. Sabendo disso, mostra-se imprescindível que o indivíduo em uso de terapia imunobiológica esteja vacinado de acordo com o Programa Nacional de Vacinação e que a situação de cada pessoa seja avaliada individualmente por sua equipe médica a fim de minimizar esses riscos. (Fernández-Ruiz M, Meije Y, Manuel O, et al. 2018).

Apesar de toda a evolução farmacêutica ocorrida na área associada às doenças imunomediadas nas últimas décadas, não apenas em métodos farmacológicos está baseado o tratamento dos pacientes autoimunes. Isso se dá em decorrência dos benefícios sistêmicos e da ação anti-inflamatória de uma medida terapêutica isenta de efeitos colaterais graves diretamente associados: os exercícios físicos, dos quais destacam-se os exercícios aeróbicos que vem demonstrando o seu crescente potencial no combate a inflamação sistêmica, especialmente em pacientes portadores de doenças imunomediadas. (Petersen e Pedersen, 2005; Mathur e Pedersen, 2008; Gleeson et al., 2011). Isso ocorre pois nesses pacientes o exercício parece promover um aumento agudo das citocinas anti-inflamatórias e uma redução das citocinas pró-inflamatórias, do TNF- α e do IFN- γ . (Nader et al.2010; Alexanderson e Lundberg, 2012; Shehata et al, 2006; Castellano et al 2008). Além de exercer um efeito prolongado no organismo por meio da somatória de sessões individuais de treinamento. Mostrando-se, portanto, ainda mais benéfico para o organismo devido aos seus efeitos crônicos de modulação do sistema imune. (Pedersen, 2013).

4. CONCLUSÃO

As doenças imunomediadas, especialmente as reumatológicas, são conhecidas pelo seu grande potencial de gerar incapacidade devido aos seus múltiplos sintomas sistêmicos. Por esse motivo, a descoberta de fatores causais para essa classe de distúrbios se mostrou primordial para o desenvolvimento de drogas modificadoras da progressão da doença - uma verdadeira revolução farmacêutica a nível celular - dado que possibilitou que os portadores dessas condições tivessem a oportunidade de viver uma vida funcional após o início do tratamento e do estabelecimento da remissão. Isso foi possível devido ao desenvolvimento de drogas mais específicas, como as imunobiológicas, que possibilitaram uma maior efetividade do tratamento com um menor número de efeitos colaterais sistêmicos graves. Outrossim, o conhecimento dos mecanismos inflamatórios que alimentam as doenças também foi imprescindível, posto que indicou a comunidade científica e, conseqüentemente, aos pacientes, medidas não farmacológicas, como a prática de atividade física, que podem ser tomadas para auxiliar na busca pela remissão e que ajudam na prevenção do surgimento de novas disfunções imunes.

REFERÊNCIAS

BOLON B. **Cellular and Molecular Mechanisms of Autoimmune Diseases**. Journal of Toxicologic Pathology, 2012

BORSON DB, GRUENERT DC. **Glucocorticoids induce neutral endopeptidase in transformed human tracheal epithelial cells**. Am J Physiol 1991;260:L83-9.

CASTELLANO V, WHITE JL, PATEL ID. **Cytokine responses to acute and chronic exercise in multiple sclerosis**. Journal of applied physiology, 2008

CECCARELI F, AGMON-LEVIN N, PERRICONE C. **Genetic Factors of Autoimmune Diseases**, Journal of Immunology Research, 2016

CHATHAM WW. **Glucocorticoid effects on the immune system**. Waltham: UpToDate; 2020

CHEN CC, SUN YT, CHEN JJ, CHIU KT. TNF-alpha-induced cyclooxygenase-2 expression in human lung epithelial cells: involvement of the phospholipase C-gamma 2, protein kinase C-alpha, tyrosine kinase, NF-kappa Binding kinase, and I-kappa B kinase 1/2 pathway. J Immunol 2000;165:2719-28.

ERCOLINI AM, MILLER SD. **The role of infections in autoimmune disease**. Clin Exp Immunol 2009; 155:1-15.

FERNÁNDEZ-RUIZ M, MEIJE Y, MANUEL O, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Introduction). Clin Microbiol Infect 2018

FLOWER RJ, BLACKWELL GJ. **Anti-inflammatory steroids induce biosynthesis of a phospholipase A2 inhibitor which prevents prostaglandin generation**. Nature 1979;278:456-9.

FUJIO K., NAGAFUCHI ., SHODA H. **“Immune Profiling and Precision Medicine in Systemic Lupus Erythematosus”**. Cells, volume 8, 2019.

GRAMMER A., LIAO X, LIPSKYP P, PANTHER E, REILLY C, REN J. **“The Impact Of Protein Acetylation/Deacetylation on Systemic Lupus Erythematosus”**. International Journal of Molecular Sciences, publicação online, 2018.

PETERSEN, A. M.; PEDERSEN, B. K. **The anti-inflammatory effect of exercise**. J Appl Physiol, v. 98, 2005.

RHEN T, CIDLOWSKI JA. **Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs**. N Engl J Med 2005;353:1711-23.

SILVA DE SOUZA A. W., et al. Sistema imunitário: parte III. **O delicado equilíbrio do sistema imunológico entre os pólos de tolerância e autoimunidade**. Rev. Bras. Reumatol. 50, dezembro, 2010.