



ARTIGO ORIGINAL

FATORES ASSOCIADOS À ETIOLOGIA E PATOGENESE DAS DOENÇAS AUTOIMUNES**FACTORS ASSOCIATED TO THE ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF AUTOIMMUNE DISEASES**

Anderson Luiz Pena da Costa¹
Antonio Carlos Souza Silva-Júnior²
Adenilson Lobato Pinheiro³

RESUMO

Este trabalho teve como objetivo elaborar uma revisão de literatura de cunho reflexivo acerca dos fatores etiológicos e determinantes na patogênese das doenças autoimunes, assim como sobre as estratégias terapêuticas existentes ou em fase de desenvolvimento, sendo realizado para tal propósito um levantamento de literaturas especializadas disponíveis *online* na base de dados do google e do google acadêmico para a obtenção das informações que compõem este trabalho, seguido de uma análise de inclusão ou exclusão conforme os seguintes critérios: os trabalhos para serem incluídos na revisão deveriam tratar sobre o tema pesquisado, possuir texto completo, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol, no período de 2001 à 2017. O estudo realizado aponta que são associados ao desenvolvimento de doenças autoimunes fatores como 1) comprometimento dos mecanismos imunomoduladores de proteção contra a autoimunidade, 2) mimetização de antígenos de patógenos com moléculas endógenas, 3) modificações de proteínas endógenas ou da expressão gênica por xenobióticos e 4) mutação de genes imunomoduladores adquirida ou herdada e que apesar dos imunossupressores serem a principal estratégia terapêutica, a imunomodulação e a vacinação são recursos que despertam a atenção de pesquisadores e apresentam potencial promissor para aumentar a qualidade de vida dos portadores de doenças autoimunes.

Descritores: Autoimunidade. Doenças autoimunes. Autoanticorpos.

ABSTRACT

This work aimed to elaborate a literature review about the etiological and determinant factors in the pathogenesis of autoimmune diseases, as well as on the therapeutic strategies existing or in development phase, being carried out for the development of this work a survey of specialized texts available online in the google and google academic databases to the acquisition of the information that composes this work, followed by an analysis of inclusion or exclusion according to the following

¹Graduado em Ciências Biológicas, acadêmico de Farmácia do Instituto Macapaense do Melhor Ensino Superior – IMMES – Macapá (AP) – Brasil. E-mail: pena.biologo@gmail.com.

²Pesquisador mestre do Instituto Macapaense de Pesquisas Científicas e Tecnológicas do Estado do Amapá – Laboratório de Microbiologia de Alimentos - IEPA – Macapá (AP) – Brasil. E-mail: jr_bio2005@yahoo.com.br.

³Biomédico do Hemocentro de Macapá – Laboratório de Hematologia e Coagulação – HEMOAP – Macapá (AP) – Brasil. E-mail: lobpinheiro@hotmail.com.



criteria: the work to be included in the review should be related with the subject searched, possess the full text, be publicized in the Portuguese, English or Spanish languages, from 2001 to 2017. The study done shows that the development of autoimmune diseases is associated with: 1) impairment of immunomodulatory mechanisms to protect against autoimmunity, 2) mimicking of pathogen's antigens with endogenous molecules of the cells, 3) modifications of endogenous proteins or gene expression by xenobiotics, and 4) acquired or inherited immunomodulatory gene mutation; the study also shows that although the immunosuppressant drugs are the main therapeutic strategy, immunomodulation and vaccination are resources that attract the attention of researchers and present promising potential to increase the quality of life of patients with autoimmune diseases.

Keywords: Autoimmunity. Autoimmune diseases. Autoantibodies.

INTRODUÇÃO

As desordens autoimunes compõem um grupo heterogêneo de doenças, cuja as causas não são totalmente compreendidas, envolvendo a interação de inúmeros fatores que regulam importantes vias moleculares e celulares do organismo e seu sistema imune que, quando comprometidas resultam na falha pelo organismo em sustentar tolerância às suas próprias moléculas em decorrência de fatores que incluem variantes como a genética, status hormonal, exposição a xenobióticos, patógenos, variáveis epigenéticas – relação da interação dos fatores genéticos com os fatores ambientais, dieta e estresse⁽¹⁻⁴⁾.

Estipula-se que as doenças autoimunes afetam $\pm 3\%$ da população mundial, com alta incidência em países desenvolvidos, incluindo imigrantes novos, sendo a frequência maior em mulheres⁽²⁾. Em geral são doenças indetectáveis por longos períodos antes do desenvolvimento de sintomas detectáveis e progressivo dano tecidual que evolui para a destruição total do(s) tecido(s) afetado(s), não existindo um teste diagnóstico definitivo para as doenças autoimunes, o que torna a pesquisa por novos biomarcadores como diferentes tipos de RNAs e proteínas como receptores celulares, enzimas e anticorpos, muito rica e interessante cientificamente e para a sociedade devido à grande variabilidade entre causas e perfil bioquímico (ômico) apresentado por pacientes com a mesma doença autoimune⁽¹⁾.

MÉTODOS

Para o desenvolvimento do presente trabalho, realizou-se uma revisão narrativa da literatura, com o objetivo de reunir informações sobre o tópico em estudo, com o intuito de favorecer sua compreensão, gerar reflexões sobre o tema e subsidiar futuros trabalhos.

Foi realizada uma busca no banco de dados do Google e do Google Acadêmico, de onde foram extraídos 25 trabalho que foram submetidos à análise de seleção de acordo com os seguintes



critérios, ser sobre o tema pesquisado, possuir texto completo, publicados nos idiomas português, inglês ou espanhol, no período de 2001 a 2017.

Após a leitura dos trabalhos, foram selecionados aqueles julgados pertinentes ao objetivo do estudo proposto, nas quais os resultados são apresentados de forma descritiva.

RESULTADOS

MECANISMOS MOLECULARES, GENÉTICOS, BIOQUÍMICOS, CELULARES E FISIOLÓGICOS ASSOCIADOS À ETIOLOGIA DAS DOENÇAS AUTOIMUNES

Dentre os mecanismos celulares e moleculares associados a doenças autoimunes o mais simples é a mimetização de antígenos exógenos com moléculas endógenas, que causam confusão no momento de apresentação de antígenos aos linfócitos B. Outro fator importante na patogênese da autoimunidade é o comprometimento dos mecanismos de proteção contra a autoimunidade que inclui 1) deleção (remoção de linfócitos T auto-reativos por apoptose no timo durante a maturação), 2) anergia (não responsividade do sistema imune a células apresentadores de autoantígenos, evitando o desenvolvimento de uma resposta humoral) e 3) supressão (repressão dos linfócitos auto-reativos por citocinas produzidas por outros linfócitos)⁽²⁾.

Em estados de leucopenia, o mecanismo de supressão e anergia são reduzidos e a produção de linfócitos auto-reativos não é sujeita a controle adequado mediado por células imunológicas normais, sendo esta uma condição precursora muito comum no desenvolvimento de autoimunidade⁽²⁾.

Além dos linfócitos T, as células NK também podem induzir auto-imunidade por intermédio dos receptores de membrana denominados *TOLL-like*, cuja função é reconhecer patógenos intracelulares e apresentar epítopos destes patógenos aos linfócitos B para iniciar uma resposta humoral, podendo a apresentação de um autoantígeno ocorrer por engano pelos receptores *TOLL-like* e iniciar um processo auto-imune, assim como a produção excessiva de moléculas inflamatórias e citocinas como interferon gama (INF γ), que aumentam a expressão do gene (complexo de histocompatibilidade (MHC) tipo II e conseqüentemente aumentam a sensibilidade de linfócitos T auto-reativos⁽²⁾.

Sendo a produção de INF γ comum em infecções virais, e condizente com a informação reportada por Liang et al. (2015)⁽⁵⁾ de que infecções crônicas causadas pelo vírus Epstein-Barr são fortemente associadas a doenças autoimunes como a esclerose múltipla, artrite reumatóide e lupus eritematoso sistêmico, de acordo com o mecanismo molecular citado acima.

Bolon (2012)⁽²⁾ também relata a influência nas vias de transdução de sinais que os metabólitos da microbiota endógena e os xenobióticos como quimioterápicos, corticosteróides, hidrocarbonetos



policíclicos, imunotóxicos, hidrocarbonetos polihalogenados e outros com atividade de agonistas ou antagonistas de fatores de transcrição ou indutores/inibidores de enzimas envolvidas nos processo de regulação da transcrição gênica podem ter na patogênese e etiologia das doenças autoimunes, alterando a sinalização celular e hormonal dos tecidos e do sistema imune, causando desequilíbrio na produção de substâncias pró e anti-inflamatórias ou gerando espécies reativas de oxigênio que causam danos inespecíficos aos componentes da membrana celular que podem então tornar-se imunogênicos. Substâncias que aumentem o fator nuclear kappa-beta (NF-KB) intracelular, exemplificam esta influência, porque o aumento intracelular de NF-KB reduz a atividade inibitória da proteína A20 em leucócitos, promovendo alterações na Fas/FasL e modificando sua sensibilidade a apoptose.

A síntese aumentada de proteossomas e catabolismo de proteínas endógenas elevado é outro fator sugerido por Bolon (2013)⁽²⁾ que poderia eventualmente favorecer a produção de autoantígenos produzidos por reconhecimento equivocado epítomos.

Ainda no que diz respeito a fatores bioquímicos relacionados a autoimunidade, é sugerido que mulheres são mais propensas a desenvolverem doenças autoimunes do que homens devido as diferenças hormonais entre os sexos, podendo tal diferença ser acentuada em intervenções contraceptivas e de reposição hormonal terapêutica que por sua vez influenciam na expressão e regulação de receptores de estrógenos em macrófagos e linfócito T e B, que quando ativados também influenciam na sensibilidade a apoptose e na expressão de moléculas de adesão e citocinas⁽²⁾.

Acredita-se também que os hormônios do estresse possuem influência supressora sob o sistema imune e relação psicológica direta com a etiologia e patogênese das doenças autoimunes⁽²⁾, considerando que leucopenia é uma condição precursora de autoimunidade muito comum.

O envelhecimento, em si, como processo biológico natural também contribui para a etiologia e patogênese da autoimunidade, em consequência do aumento da concentração de espécies reativas de oxigênio no organismo e modificações nos telômeros de todas as células que o compõem, resultando em alterações cromossômicas que podem afetar diretamente os genes MHC que passam a expressar epítomos desconhecidos ao sistema imune.

Também são associadas a doenças autoimunes mutações de ponto inespecíficos nos genes das proteínas das superfícies celulares, incluindo as proteínas MHC e antígeno leucocitário humano (HLA), assim como proteínas reguladoras da produção de citocinas como a FOXP3⁽¹⁾, sendo relatado por Ceccareli et al. (2016)⁽³⁾ que mutações de ponto nos genes C17orf51, TYK2, IL13, SLC22A4, CDKAL1 e HLA-B/MICA são relacionadas a psoríase.

Ceccareli et al. (2016)⁽³⁾ também menciona que mutações no gene MHC I ou alterações na proteína MHC I envolvem variantes genéticas e epigenéticas que interferem na sinalização NF-KB das



células B e T e em processos de metilação, sendo a sinalização NF-KB também mencionada por Bolon (2013)⁽²⁾. E Zahur e Asif (2013)⁽¹⁾ relatam a presença de pelo menos 70 variantes comuns detectadas por análise de polimorfismo de nucleótido único em pacientes portadores de doença de crohn, colite ulcerativa e doença inflamatória intestinal, enquanto padrões de expressão gênica quase que únicos são encontrados em pacientes avaliados com esclerose múltipla, da mesma forma que pacientes analisados em estudo de grupo do tipo cohort portadores de diferentes doenças autoimunes com diferentes padrões de expressão do gene HLA-DRB⁽¹⁾, sugerindo tal estudo que não há uma causa puramente genética para a autoimunidade.

Ceccareli et al. (2016)⁽¹⁾ sugere que há evidências de fatores genéticos predisponentes ou de suscetibilidade a autoimunidade a partir de análise comparativa entre gêmeos monozigóticos, heterozigóticos e irmãos de concepções distintas, entretanto a contribuição da genética na etiologia e patogênese da autoimunidade é controversa pois, da mesma forma que alguns padrões são encontrados em algumas doenças, a ausência dos mesmos também não impedem a manifestação da autoimunidade em indivíduos diferentes com a mesma doença ou não.

ARTRITE REUMATOIDE

A artrite reumatoide é uma doença autoimune progressiva que afeta ~ 0,5-1% das populações adultas em regiões desenvolvidas⁽⁶⁾.

80% dos pacientes com artrite reumatoide expressam o HLA-DRB1*04 e análises de polimorfismo de nucleotídeo único sugerem a identificação de alelos adicionais de risco para artrite reumatoide, incluindo os alelos A1-B8-DR3, HLA-DPB1, PTPN22, PADI4, STAT4, TRAF1-C5 E TNFAIP3 que são relacionados ao loci do gene MHC, havendo entretanto outros loci não relacionados com o gene MHC que representam 3-5% das causas genéticas de artrite reumatoide⁽⁶⁾.

A interleucina 6 (IL6) é considerado o principal fator na patogênese da artrite reumatoide, pois está em combinação com a IL23, IL1 β e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) são responsáveis pela diferenciação das células T naive em Th17, demonstrando estudos em ratos *knock-out* para IL6 incapacidade em produzir Th17⁽⁶⁾.

A diferenciação de células T naive em Th 17 resulta na produção de IL17, que por sua vez promove sinovite. Após a apresentação de autoantígenos pelos Th17 para as células B, a resposta humoral começa, ocorrendo dano progressivo da membrana sinovial que favorece o influxo de mais linfócitos para o sítio de lesão e a liberação de enzimas oriundas de células lisadas que degradam a membrana sinovial e as cartilagens. Células com cluster de diferenciação 4⁺T (CD4⁺T) ativadas



amplificam a resposta imune e conseqüentemente a lesão nas articulações em função do aumento da produção de TNF- α , IL6 e IL1⁽⁶⁾.

A artrite reumatoide também inclui manifestações sistêmicas como a produção excessiva de proteínas de fase aguda, anemia de doença crônica, doença cardiovascular e desregulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal que resultam em fadiga e depressão⁽⁶⁾.

GRANULOMATOSE DE WEGNER

Granulomatose de Wagner, também conhecida como artrite de Wagner ou doença de Wagner, é uma doença autoimune resultante de reações inflamatórias, vasculite necrosante e lesões granulomatosas que podem afetar vários órgãos, sendo os mais afetados no curso inicial da doença o trato respiratório superior, pulmões e rins⁽⁷⁾.

A etiologia da doença de Wagner é desconhecida, mas assume-se que predisposição genética e fatores ambientais são determinantes no desenvolvimento da doença, mas achados clínicos sugerem que infecções bacterianas causadas por *Streptococcus pyogenes* e *Staphylococcus aureus* são implicadas na etiologia da doença⁽⁷⁻⁸⁾.

Na doença de Wagner a presença autoanticorpos específicos para enzimas citoplasmáticas de neutrófilos denominados anticorpos citoplasmáticos anti-neutrófilos - ANCA (Mieloperoxidase atacada pela pANCA e a serina protease PR3 atacados pela cANCA) são responsáveis pela manifestação da vasculite, na qual com a desgranulação dos neutrófilos nas superfícies dos vasos sanguíneos, as interações entre as ANCAs e o conteúdo citoplasmático dos neutrófilos amplificam a resposta imune, sendo os anticorpos citoplasmáticos anti-neutrófilos um dos fatores pivotantes na etiologia e patogênese da granulomatose de Wagner⁽⁸⁾.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E SÍNDROME DE SJOGREN

A síndrome de Sjogren e o lúpus eritematoso sistêmico são doenças inflamatórias crônicas caracterizadas pela disfunção das células T, células B, células dendríticas e produção de autoanticorpos nucleares, sendo o lúpus eritematoso sistêmico uma condição que afeta vários órgãos e a síndrome de sjogren se restringe as glândulas salivares⁽⁹⁾.

A síndrome de Sjogren é uma doença de distribuição mundial, que afeta principalmente as glândulas lacrimais e salivares pela infiltração linfo-plasmocitária, originando disfunções que desencadeiam quadro clássico de xerofthalmia (olhos secos) e xerostomia (boca seca), porém, outras glândulas exócrinas também podem ser acometidas como o pâncreas, glândulas sudoríparas, glândulas mucosas dos tratos respiratório, gastrointestinal e uro-genital. Sendo fatores ambientais, como



infecções virais prévias por vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, herpes vírus humano, vírus da hepatite C dentre outros ou infecções bacterianas (*Helicobacter pylori*) associadas a patogênese como potenciais desencadeadores da resposta imune ao tecido glandular⁽¹⁰⁾.

Os autoanticorpos produzidos na síndrome de Sjogren incluem anticorpos contra antígenos presentes nos ductos glandulares, tireoide, mucosa gástrica, eritrócitos, pâncreas, próstata e células nervosas. Auto-anticorpos não específicos também podem ser encontrados como fator reumatoide (FR), fator antinúcleo (FAN), anticorpo anti-mitocondrial, anticorpo anticentrômero, dentre outros como anticorpos contra ribonucleoproteínas e anticorpos contra receptores muscarínicos (anti-MUC3) e contra proteínas do citoesqueleto das células acinares (anti-alfa-fodrim)⁽¹⁰⁾.

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença auto-imune, sistêmica, episódica, caracterizada por inflamação vascular generalizada e tecido conjuntivo, e pela presença de anticorpos antinucleares (ANA), especialmente anticorpos antiADN de cadeia dupla, podendo a doença se manifestar em qualquer idade, sendo mais frequente em mulheres, sendo as causas classificadas como multifatoriais por incluir exposição a fatores ambientais, genéticos e infecções virais causadas por Epstein-Barr, citomegalovírus e utilização de fármacos como sulfas, derivados de antiarrítmicos e outros⁽¹¹⁾.

Peril (2009)⁽⁹⁾ relata a possível relação genética na patogênese do lúpus e da síndrome de Sjogren de acordo envolvendo os mesmos genes, que são: o ITGAM/CD11b atuante na via de ativação de macrófagos, o IRAK1 atuante na ativação da via NF-kB, o TREX1 responsável pela expressão de IFN- α , o gene STAT4 responsável pela integridade da sinalização da citocinas, da mesma forma que o gene IRF-5, os genes PTPN22 e BANK1 responsáveis respectivamente pela sustentação da sinalização TCR/BCR e pela sustentação da sinalização BCR, os gene HRES-1/Rab4 responsável pela reciclagem dos receptores celulares e o gene do DNA mitocondrial responsável pelo transporte de elétrons. Peril (2009)⁽⁹⁾ também aponta a mimetização de antígenos virais com antígenos endógenos como possível etiologia para a síndrome de Sjogren e o lúpus eritematoso sistêmico.

VITILIGO

Vitiligo é uma desordem de pigmentação com profundos efeitos psicológicos e desfigurantes associada com autoimunidade, havendo três tipos que são o vitiligo localizado, vitiligo generalizado e o vitiligo segmentado⁽¹²⁾.

A etiologia do vitiligo é considerada multifatorial, pois várias evidências clínicas e laboratoriais em comum foram encontradas em muitos pacientes, sendo as principais teorias atribuídas a etiologia da doença, o estresse, demonstrado pelo maior nível de metabolitos das catecolaminas na urina de pacientes com vitiligo, causando vasoconstrição dos vasos da pele resultando em isquemia e



produção de espécies reativas de oxigênio, sendo o estresse oxidativo outra teoria atribuída a etiologia do vitiligo em função de achados laboratoriais que mostram que pacientes com a doença tendem a apresentar aumento da atividade da superoxidodismutase e redução dos níveis de glutatiónperoxidase, na qual são considerados pelo menos cinco pontos que propiciam a formação de espécies reativas de oxigênio, sendo eles: 1) defeito na reciclagem de tetrahydrobiopterina, 2) aumento da expressão de monoamina oxidase resultando em metabolismo aumentado de catecolaminas, 3) inibição da tioredoxina/tioredoxina redutase pelo cálcio, 4) aumento dos infiltrados celulares em função do aumento da atividade de NADPH oxidase e 5) aumento da atividade da oxidonitrico sintetase⁽¹²⁾.

Infecções virais crônicas causadas por Hepatite C, Hepatite B, Hepatite E, citomegalovirus, epstein-barr e HIV apresentam forte associação com vitiligo⁽¹²⁾.

Anormalidades estruturais no retículo endoplasmático rugoso dos melanócitos e deficiência de receptores para fatores de crescimento como o fator de crescimento básico de fibroblastos, fraca expressão de fatores derivados dos keratinócitos como o fator celular tronco contribuem para uma elevada frequência apoptótica e de acelerada senescência dos melanócitos⁽¹²⁾, sendo tais características celulares encontradas em pacientes com vitiligo.

Herança poligênica e histórico familiar são reportados em 6,25%-38% dos casos de vitiligo, sendo os genes associados a esta condição o AIS-1, o SLEV-1, XBP1, TSLP, FOXP3, AIS3, o DRB1*07, HLA-A2, HLA-A11, HLA-A28, HLA-A31, HLA-A33, HLA-A17, HLA-A35, HLA-A40 e HLA-A44, assim como os genes RNASET2, CCR6 e DDR-1, todos associados a condições autoimunes⁽¹²⁾.

A hipótese autoimune do vitiligo é atribuída a 80% dos pacientes com vitiligo ativo apresentarem imunoglobulina G e M (IgG e IgM) contra melanócitos, sendo detectados baixos níveis de IgA. Aumentada expressão de TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-6 e IL17. Achados imunohistoquímicos da examinação de filtrados inflamatórios mostram altas densidades de células de Langerhans, células T, e macrófagos, sendo a relação CD8:CD4 aumentada significativamente⁽¹²⁾.

PSORÍASE

A psoríase é uma doença que afeta 1,3%-2,2% da população mundial, tratando-se de uma condição inflamatória crônica de caráter heterogêneo, havendo diferentes tipos subclínicos que incluem: placas crônicas ou psoríase vulgar (consituindo 85%-90% dos casos), psoríase gutata e psoríase pustular localizada ou generalizada, sendo a principal manifestações clínicas a presença de placas eritematosas bem definidas com escala prateada aderente que afetam principalmente o couro cabeludo, cotovelos, joelhos e a região pré-sacral posterior⁽¹³⁾.



Estudos genéticos apontam que o risco de psoríase é muito maior para gêmeos monozigóticos do que para gêmeos dizigóticos, sugerindo uma base genética na etiologia da doença⁽¹³⁾.

Análises moleculares do gene PSORS localizado no cromossomo 6p21 próximo ao loci do gene MHC, juntamente com os loci do genes que expressam a HLA-C, mostram que polimorfismos de nucleotídeos únicos no gene HLACw6 (apontado como o principal candidato genético para a psoríase) apresentam grande influência sobre as vias de sinalização NF- κ B e sobre o eixo das IL23 e IL17 que são importantes na patogênese autoimune da psoríase, assim como outras doenças autoimunes. Meta-análises transcriptômicas mostram elevada transcrição dos genes da IL22, IL23, TNF tipo 1 e genes reguladores da expressão de TNF⁽¹³⁾.

Entre os fatores ambientais mencionados por Alwan e Nestle (2015)⁽¹³⁾, a indução da psoríase pode ocorrer por trauma e uso de drogas como o lítio e β -bloqueadores, que são associados a esta condição, assim como a desregulação da microbiota endógena, que exerce efeito educativo e modulador do sistema imune, onde análogamente, é observado que distúrbios da microbiota intestinal endógena na doença de crohn são causados por peptídeos antimicrobianos endógenos que favorecem a evolução da doença, ocorrendo a produção de tais peptídeos também na psoríase.

O mecanismo autoimune é atribuído as células dendríticas plasmócitas, cujo o potencial iniciador da resposta inflamatória se deve a reação em cascata causada pela liberação de IFN-1 que ativa as células mieloides dendríticas apresentadoras de antígenos que por sua vez secretam IL1 β , IL6 e IFN α , conseqüentemente recrutando células NK, keratinócitos e macrófagos que produzem moléculas pro-inflamatórias que mantêm e amplificam a inflamação, concomitantemente induzindo a diferenciação de células T naive em Th1 produtoras de IL12 e IL17 que ativam células CD4 e Th17 que por sua vez secretam IL23 e IL17 que influenciam nas vias de transdução JAK-STAT e do AMPc dos tecidos que passam a superexpressam moléculas pró-inflamatórias⁽¹³⁾.

ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

A abordagem terapêutica clássica para os distúrbios autoimunes é centralizada na utilização de fármacos imunossupressores que são capazes de reverter a disfunção dos linfócitos, porém é importante ressaltar que esta não é a única alternativa. Os fármacos imunomoduladores dos tipos quelantes/inibidores de sinalizadores inflamatórios que contribuem para a restauração da auto tolerância e também tem possibilitado pesquisadores a compreenderem melhor os aspectos moleculares e celulares envolvidos na autoimunidade, assim como no desenvolvimento de novos fármacos com esta propriedade^(5,2,1).



Segundo Rosman et al. (2013)⁽¹⁴⁾, os imunomoduladores representam alternativas terapêuticas de maior eficácia e segurança, com um menor número de reações adversas por tenderem a ser moléculas de grande seletividade por seus alvos farmacológicos, como por exemplo, os bloqueadores dos receptores da IL-1 Anakinra e Riloncept e o anticorpo das IL-1 Canakinumab, o anticorpo monoclonal recombinante tocilizumabe que atua contra o receptor da IL-6 e o anticorpo monoclonal conta a proteína CD20 rituximabe, entre outros.

Na literatura, ainda é reportado a presença de atividade imunomodulatória em substâncias naturais que atuam por mecanismos não completamente elucidados, mas que modulam de forma positiva o sistema imunológico, como por exemplo, a vitamina D, que segundo estudos, além de ser detectada em níveis baixos em pacientes portadores de doenças autoimunes, podendo a suplementação com vitamina D vir a se tornar um recurso terapêutico frente a essas doença, mas que necessita de estudos mais profundo⁽¹⁵⁾.

Ainda acerca de substâncias de ocorrência natural, Chi et al, (2012)⁽¹⁶⁾ estudando o veneno da anemona *Stichodactyla helianthus* encontrou um peptídeo que serviu de protótipo para a síntese do peptídeo Shk-186, que é constituído por 37 resíduos e apresentou um promissor efeito atenuador da progressão de esclerose múltipla em ratos e possivelmente para outras doenças autoimunes por bloquear a cascata de cálcio mediada pelo canal de potássio Kv1.3 presente nos linfócitos, que é um elemento chave na ativação e regulação das células de memória do sistema imune. Demonstrando tal estudo que estudos com o objetivo de prospectar novos fármacos imunomoduladores a partir da biodiversidade constitui um campo de pesquisa muito fértil.

Outra possibilidade de desenvolvimento de novos fármacos imunomoduladores fértil se encontra na química farmacêutica a partir dos estudos de relação estrutura-atividade biológica de fármacos já conhecidos, que podem ser submetidos a processos de modificação estrutural que os tornem mais seletivos aos alvo terapêuticos comuns nas doenças autoimunes⁽¹⁷⁾. Na qual neste contexto, as estatinas representam exemplos de fármacos com grande potencial para este propósito.

As estatinas são fármacos utilizados para reduzirem os níveis plasmáticos de colesterol por meio da inibição da enzima 3-Hidroxi 3-metilglutaril coenzima A, que apresentam como efeito não esperado, atividade protetora contra eventos coronarianos em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico⁽¹⁸⁾, provavelmente em função da inibição que exercem sobre o desenvolvimento das células Th1, redução de substâncias pro-inflamatórias e estímulo do desenvolvimento das células Th2 associados a prenilação proteica, que é um evento pós tradução na qual grupos hidrofóbicos são adicionados as proteínas, mediando tal modificações importantes interações do tipo proteína-proteína e proteína membrana⁽¹⁹⁾.



Além da imunomodulação mediada por fármacos, a vacinação constitui outro relevante recurso terapêutico em prol da melhora de qualidade de vida dos paciente autoimunes devido ao fato destes apresentarem maior prevalência de doenças infecciosas, quando comparados com a população em geral⁽²⁰⁾

Entretanto a vacinação de pacientes autoimunes é controversa, pois se trata de um poderoso estímulo imposto ao sistema imune, que teoricamente tem o potencial de induzir e exacerbar distúrbios imunológicos, porém estudos de grupo cohort com pacientes portadores de artrite reumatoide que mostraram se beneficiar da vacinação contra H1N1, pneumococcus, HPV, e Epstein-Barr vírus, mas mostram-se afetados negativamente pela vacinação contra o sarampo e a rubéola⁽⁵⁾, sendo necessário mais estudos para afirmar a segurança da vacinação para pacientes autoimunes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As doenças autoimunes são doenças extremamente difíceis de serem diagnosticadas pela clínica médica e pelos exames laboratoriais de rotina, e apresentam maior prevalência e incidência em países desenvolvidos. Considerando as facilidades de locomoção dos povos através da evolução dos meios de transportes e da comunicação, resultando na diminuição das distâncias e aumento da dinâmica e do fluxo entre as distintas populações humanas espalhadas pelo globo terrestre, e as profundas transformações que tais populações passam a sofrer nos seus eixos ambientais, socioculturais e político-econômicos, este trabalho propõe aos leitores as seguintes reflexões: quais as características do mundo globalizado que contribuem para a etiologia e patogenia das doenças autoimunes, e como elas podem afetar as diferentes regiões geográficas do mundo em nível de saúde pública? Quais são os recursos terapêuticos existentes e as possíveis estratégias para o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento de doenças autoimunes? Quais medidas preventivas ou paliativas podem ser adotadas?

Sendo tais questionamentos relevantes devido ao fato de a globalização além de influenciar nos fatores acima citados, também exerce efeito sobre os padrões epidemiológicos das doenças tanto transmissíveis quanto as não transmissíveis e conseqüentemente nos fluxos de trabalho e ações dos sistemas e serviços de saúde, se tornando estas questões, extremamente importantes em um cenário futuro/hipotético na qual essas doenças se tornem mais comuns e exijam dos profissionais de saúde conhecimentos consistentes acerca dos fatores que promovam a patogênese desse grupo heterogêneo de doenças que possuem causas pouco conhecidas, para que possam desenvolver medidas preventivas e estratégicas para a elaboração de tratamento e planos de cuidado.



REFERÊNCIAS

1. Zaahur M, Asif AR. Clinical, Cellular and Molecular Biology of autoimmune Disorders – Introduction, **Journal of Clinical and Cellular Immunology**, 2013; 1-2.
2. Bolon B. Cellular and Molecular Mechanisms of Autoimmune Diseases, **Journal of Toxicologic Pathology**, 2012; (40), 216-229.
3. Ceccareli F, Agmon-Levin N, Perricone C. Genetic Factors of Autoimmune Diseases, **Journal of Immunology Research**, 2016; 2016.
4. Sgarbi JA, Maciel RMB. Patogênese das Doenças Tioidianas Autoimunes. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, 2009,53(1):5-14.
5. Liang Y, Meng FY, Pan HF, Ye DQ. A Literature Review on Patients with Autoimmune Diseases Following Vaccination Against Infections, **Human Vaccines and Immunotherapeutics**, 2015; 11(9): 2274-2280.
6. Choy E. Understanding the Dynamics: Pathways Involved in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis, **Rheumatology**, 2012; 51S(5): 3-11.
7. Ramsey MK, Owens D. Wegner's Granulomatosis: A Review of the Clinical Implications, Diagnosis and Treatment, **Labmedicine**, 2006; 37(2):114-116.
8. Koukoulaki M. Wegner's Granulomatosis: A Comprehensive Review, **Hospital Chronicles**, 2006; 1(3):138-149.
9. Peril A. Emerging new Pathways of Pathogenesis and Targets for Treatment in Systemic Lupus Erythematosus and Sjogren's Syndrome, **Current Opinion in Rheumatology**, 2009;.21(5):443-447.
10. Felberg S, Dantas PEC. Diagnóstico e Tratamento da Síndome de Sjogren, **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia**, 2006; 69(6): 959-963.
11. Puerta-Gómez JA, Cervera. Lupus Eritematoso Sistémico, **Medicina y Laboratorio**, 2008; 14(5-6):211-223.
12. Mohammed GF, Gomaa AH, Al-Dhubaibi MS. Highlights in Pathogenesis of Vitiligo, **World Journal of Clinical Cases**, 2015; 3(3): 221-230.
13. Alwan W, Nestle FO. Pathogenesis and Treatment of Psoriasis: Exploring pathophysiological Pathways for Precision Medicine, **Clinical and Experimental Rheumatology**, 2015; 33(93):.2-6.
14. Rosman Z, Shoenfeld V. Zandman-Goddard G. Biologic therapy for autoimmune diseases: an update. **Bio Med Center**. 2013; 1(88): 1-12.
15. Teixeira TM, Costa CL. Papel da vitamina D no Lúpus Eritematoso Sistémico. **Revista de Nutrição**, 2012; 25(4):.531-538.



16. Chi V, Pennington MW, Norton RS, et al. Development of a sea anemone toxin as an immunomodulatory for therapy of autoimmune diseases. **Science Direct**, 2012; 59(4):.529-546.
17. Nadendla RR. **Principles of Organic Medicinal Chemistry**, New Delhi: Editora New Age International, 2005.
- 18 Menezes RC, Menezes MFC. Lúpus Eritematoso sistêmico: Prevenção da Doença Aterosclerótica Coronariana. **Revista Brasileira de Reumatologia**. 2007; 47(5):376-380.
19. Greenwood J, Steinman L, Amvil S. Statin Therapy and Autoimmune Disease: From protein Prenylation to Immunomodulation. **Nature reviews Immunology**. 2006;(6): 358-370.
20. Luz KR, Souza DCC; Ciconelli R.M. Vacinação em Pacientes Imunossuprimidos e com Doenças Reumatológicas Autoimunes, **Revista Brasileira de Reumatologia**, 2007; 47(2): 106-113.