

O papel do sistema imune no lúpus eritematoso sistêmico: uma revisão integrativa de literatura

The role of the immune system in systemic lupus erythematosus: an integrative review of the literature

DOI:10.34119/bjhrv5n5-291

Recebimento dos originais: 26/09/2022

Aceitação para publicação: 28/10/2022

Millena Cardoso Sales Santos

Acadêmica de Medicina

Instituição: Universidade de Rio Verde - Campus Aparecida - Extensão Goiânia

Endereço: Avenida T-13, Qd, S-06, Lts 08-13, Setor Bela Vista, Goiânia - GO,

CEP: 748823-440

E-mail: millenacssales@gmail.com

Ester Borges de Paiva

Acadêmica de Medicina

Instituição: Universidade de Rio Verde - Campus Aparecida, Extensão Goiânia

Endereço: Avenida T-13, Qd, S-06, Lts 08-13, Setor Bela Vista, Goiânia - GO,

CEP: 748823-440

E-mail: esterbpaiva@gmail.com

Gabriela de Lima Elias Nogueira

Acadêmica de Medicina

Instituição: Universidade de Rio Verde - Campus Aparecida, Extensão Goiânia

Endereço: Avenida T-13, Qd, S-06, Lts 08-13, Setor Bela Vista, Goiânia - GO,

CEP: 748823-440

E-mail: gabriela.lenogueira@gmail.com

Laura Silva e Sousa

Acadêmica de Medicina

Instituição: Universidade de Rio Verde - Campus Aparecida, Extensão Goiânia

Endereço: Avenida T-13, Qd, S-06, Lts 08-13, Setor Bela Vista, Goiânia - GO,

CEP: 748823-440

E-mail: sousasilvalaura@gmail.com

Sara Luiza Costa Silva

Acadêmica de Medicina

Instituição: Universidade de Rio Verde - Campus Aparecida, Extensão Goiânia

Endereço: Avenida T-13, Qd, S-06, Lts 08-13, Setor Bela Vista, Goiânia - GO,

CEP: 748823-440

E-mail: saraluizac.med13@gmail.com

Hidelberto Matos Silva

Graduado em Biomedicina

Instituição: Universidade de Rio Verde - Campus Aparecida, Extensão Goiânia

Endereço: Avenida T-13, Qd, S-06, Lts 08-13, Setor Bela Vista, Goiânia - GO,

CEP: 748823-440

E-mail: hidelbertomatos@unirv.edu.br

RESUMO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença crônica autoimune, de etiologia desconhecida e manifestações variadas. O LES é caracterizado pela perturbação da homeostase imunológica devido ao acometimento de múltiplos órgãos e sistemas, resultante da ação de diversos anticorpos auto-reativos e não órgão-específicos, formadores de imunocomplexos variados. Devido à uma intensa inflamação sistêmica, observam-se várias manifestações clínicas prejudiciais às articulações, à pele e ao sangue. O estudo teve como objetivo descrever e analisar, por meio de uma revisão integrativa, a atuação do sistema imunológico no LES. As bases de dados utilizadas foram: Google Acadêmico, Scielo, PubMed e LILACS, incluindo artigos publicados entre 2013 e 2022. O lúpus eritematoso sistêmico é marcado pelo desequilíbrio na regulação do sistema imune, que promove o reconhecimento de antígenos próprios. Esse processo ocorre devido à abundância de fragmentos apoptóticos, responsável pela superprodução de anticorpos por meio dos plasmócitos ou da resposta celular T-independente. A ação da citocina interferon alfa (INFa) é crucial para a hiperreatividade observada no LES, já que, mediante o acionamento do HLA (antígeno leucocitário humano), ela promove a produção dos AAN e favorece a lesão dos tecidos orgânicos pela doença. Ainda que a etiologia do LES não esteja totalmente elucidada, afirma-se que mecanismos imunológicos como autoanticorpos, o excesso de restos apoptóticos e citocinas e a falha na tolerância dos linfócitos são fatores associados a essa doença inflamatório. Nesse contexto, evidencia-se que o LES é uma doença autoimune dependente de autoantígeno direcionado à célula T. A presença de células apoptóticas é compreendida como um sinal anti-inflamatório e seu aumento ou retardo leva à uma crescente exibição de nucleossomos ao sistema imune, o que provoca lesões nos órgãos.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico, sistema imune, doença autoimune.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease of unknown etiology and varied manifestations. SLE is characterized by disturbed immune homeostasis due to the involvement of multiple organs and systems, resulting from the action of various self-reactive, non-organ-specific antibodies forming various immunocomplexes. Due to an intense systemic inflammation, several clinical manifestations are observed that are harmful to the joints, skin, and blood. The study aimed to describe and analyze, by means of an integrative review, the role of the immune system in SLE. The databases used were: Google Academic, Scielo, PubMed and LILACS, including articles published between 2013 and 2022. Systemic lupus erythematosus is marked by an imbalance in the regulation of the immune system, which promotes recognition of self antigens. This process occurs due to the abundance of apoptotic fragments, responsible for the overproduction of antibodies by plasma cells or T-independent cellular response. The action of the cytokine interferon alpha (INFa) is crucial for the hyperreactivity observed in SLE, since, by triggering HLA (human leukocyte antigen), it promotes the production of HLAs and favors the damage of organ tissues by the disease. Although the etiology of SLE is not fully elucidated, it is said that immunological mechanisms such as autoantibodies, excess apoptotic remnants and cytokines, and lymphocyte tolerance

failure are factors associated with this inflammatory disease. In this context, it is evident that SLE is an autoantigen-dependent T-cell-directed autoimmune disease. The presence of apoptotic cells is understood as an anti-inflammatory signal, and their increase or delay leads to an increased display of nucleosomes to the immune system, which causes organ damage.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, immune system, autoimmune disease.

1 INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória autoimune. De etiologia multifatorial ou desconhecida, o LES perturba a homeostase imunológica devido ao acometimento de múltiplos órgãos e sistemas, o que pode levar a manifestações clínicas variadas. Além disso, o LES é caracterizado pelo papel do sistema imune na indução e produção de autoanticorpos, formação e deposição de imunocomplexos e dano tecidual (CONSIGLIO, 2013).

A ativação anormal de células T (LT), linfócitos B (LB) e células apresentadoras de antígeno prejudica a tolerância imunológica e induz autoantígenos levando ao desenvolvimento e persistência de doenças autoimunes. Estes fornecem auto-antígenos para LT auto-reativos anormais, que, ao serem ativados, ajudam as células B. O resultado é a indução e produção de vários anticorpos auto-reativos e não órgãos-específicos (principalmente contra antígenos nucleares), ativação do sistema complemento (SC) e entrada de células inflamatórias em órgãos-alvo, o que pode levar à destruição tecidual (GLESSE, 2015).

O aumento da apoptose leva ao excesso de detritos celulares que não podem ser adequadamente processados pelas células e mediadores solúveis, levando à deposição de imunocomplexos nos tecidos, resultando em danos a múltiplos órgãos e a uma intensa inflamação sistêmica. Dessarte, o sistema imunológico do paciente apresenta danos extensos, levando a alterações no comportamento sistêmico (MONTICIELO, 2010; CONSIGLIO, 2013).

Assim, o presente estudo teve como objetivo: descrever e analisar a atuação do sistema imune no LES.

2 METODOLOGIA

Este artigo consiste em uma revisão integrativa de caráter quali-quantitativo da literatura. As bases de dados utilizadas foram: Google Acadêmico, Scielo e PubMed. Foram utilizados os descritores de acordo com DECS (Descritores em Ciência da Saúde): “Lúpus Eritematoso Sistêmico, Sistema Imunitário e Fenômenos do Sistema Imunológico”.

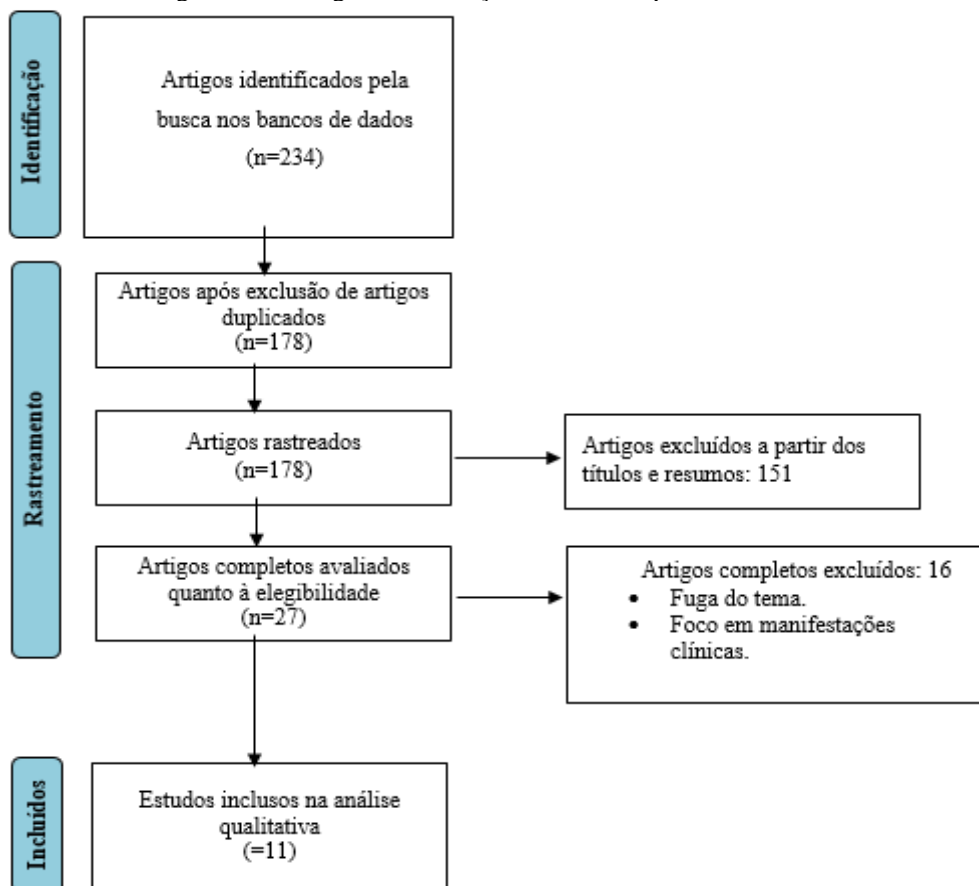
Foram pesquisados na plataforma PubMed utilizando os algoritmos “systemic lupus eruthematosus[Title] AND immune system”. Na Scielo e Google Acadêmico, utilizou-se esses descritores em língua portuguesa.

Inicialmente, a partir da busca realizada, 27 artigos em português e inglês, foram eleitos para análise e posteriormente apenas 11 foram utilizados neste estudo, os quais foram submetidos a uma interpretação minuciosa para a coleta de dados.

Os critérios de inclusão foram artigos publicados entre 2013 e 2022, que responderam à questão central do estudo e eram trabalhos de revisão de literatura, revisão sistemática e meta-análise, disponibilizados na íntegra.

Os critérios de exclusão foram artigos que não seguiram o eixo temático e que não estavam disponíveis gratuitamente.

Figura 1 – Fluxograma da seleção dos estudos para a metanálise.



Fonte: autoral.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 1- Análise dos resultados obtidos

Autor	Ano	Tipo de estudo	Principais resultados
Consiglio, C. R.	2013	Tese	Delineamento do papel da morte programada de células no desenvolvimento da patogênica do lúpus eritematoso sistêmico.
Errante, et al	2016	Revisão de literatura e relato de caso	Algumas formas de imunodeficiências primárias estão associadas a certas particularidades fenotípicas do LES.
Ghodke-Puranik, et al	2015	Revisão de literatura	Delineamento de diversos mecanismos moleculares envolvidos na patogênese do LES, como o antígeno leucocitário humano, IFN tipo 1, apoptose, polimorfismo e outros fatores pró-inflamatórios.
Glesse, N.	2015	Tese	Descrição dos defeitos nas vias de apoptose em pacientes com LES formulação da hipótese de que uma menor capacidade de regulação do sistema imune estaria envolvida na patogênica do LES.
Lucena et al	2013	Revisão de literatura	Na associação entre alergias e LES, a maioria dos indivíduos possuía níveis elevados de IgE e reações alérgicas fortes a antibióticos.
Ma et al	2019	Revisão de literatura	Descrição do papel das células B na evolução do LES em pacientes, onde a influência das células B regulatórias, células plasmáticas autorreativas e células B idade-associadas.
Moulton et al	2017	Revisão sistemática	Exposição detalhada do papel de diversos tipos de células no desenvolvimento do lúpus eritematoso sistêmico, como os linfócitos T e seus subtipos, linfócitos B, células de

			imunidade inata (neutrófilos, células dendríticas, macrófagos), a explicação de como ocorre a lesão de tecido do ponto de vista patológico e imunológico e o avanço do uso de biomarcadores e princípios biológicos no tratamento e diagnóstico do LES.
Rodrigues et al	2013	Revisão bibliográfica	Descrição geral, por meio de revisão bibliográfica, da fisiopatologia, etiopatogenia, fatores de risco, epidemiologia, diagnóstico e tratamento do lúpus eritematoso sistêmico.
Silva et al	2021	Revisão de literatura	Sintetização da fisiopatologia do LES, com ênfase do tratamento complexo dessa enfermidade, em vista que não possui cura para esse quadro.
Tsokos et al	2020	Revisão sistemática	Descrição dos mecanismos celulares autoimunes na lesão de órgãos pelo LES, com ênfase na nefrite lúpica.
Yang et al	2019	Revisão de literatura	A desregulação da morte programada contribui para a patogênese e desenvolvimento do lúpus eritematoso sistêmico, onde a morte acelerada de células e o acúmulo de resíduos proveniente das células morte estão fortemente associados com o evento que inicia a doença.

Fonte: autoral.

Dos 11 artigos selecionados, dois se tratavam de teses de doutorado e mestrado, um combinava uma revisão de literatura com um relato de caso e os 8 restantes retratavam revisões literárias. Dentre os trabalhos, 3 pertenciam ao de 2013, dois de 2015, um de 2017 e o restantes eram mais recentes, datados de 2017 a 2021.

Ademais, 45% dos artigos selecionados realizaram estudos mais abrangentes, com uma integração de várias informações consolidadas sobre a imunologia do lúpus eritematoso sistêmico (3, 5, 9, 10, 11). Contudo, 54.5% (6) dos trabalhos científicos estudaram mecanismos da imunopatogenia do LES específicos que não estavam elucidados na comunidade científica,

sendo extremamente relevantes para a compreensão do LES. Esses artigos discutiram sobre o papel da morte programada e de células apoptóticas, de alergias, dos LB, de variantes polimórficas do gene SIRT1 e da imunodeficiência primária na progressão e agudização dessa doença (1, 2, 4, 6, 8, 12).

Grande parte dos artigos selecionados destacam a importância do desequilíbrio na regulação e manutenção do sistema imune, que promove o reconhecimento de antígenos próprios e afeta diversos órgãos e tecidos por meio do desenvolvimento de uma inflamação multissistêmica e produção de auto-antígenos que se associam ao sistema complemento (4, 8, 10, 12).

O processo inflamatório pode ocorrer devido à abundância de fragmentos apoptóticos, responsáveis pela superprodução de anticorpos por meio dos plasmócitos ou da resposta celular T-independente. Entre esses autoanticorpos, destacam-se os antinucleares (AAN), que agem como um predecessor da eclosão clínica do LES, uma vez que reagem contra o material genético do indivíduo (9). Os autoanticorpos são produzidos por LB autorreativos, uma vez que o LES causa o aumento da produção de plasmócitos secretores de imunoglobulinas. Entre elas, destaca-se a IgE, o qual, em excesso no organismo, causa a migração de inúmeros basófilos para os linfonodos, onde promovem a diferenciação de células em linfócitos TH2 e o aumento da síntese de autoanticorpos. Esse ciclo pode acarretar na potencialização da atividade da doença e no desenvolvimento da nefrite lúpica (1, 5, 11).

É imperativo o papel de componentes e processos do sistema imunológico no desenvolvimento dessa enfermidade. A apoptose é um dos mecanismos que sofre alterações drásticas no LES, já que se encontra muito acelerada no desenvolvimento da doença e, em condições onde a remoção dos resíduos dessa apoptose é defeituosa, ocorre a acumulação massiva de células apoptóticas, que são submetidas a um processo de necrose (11, 12).

Ademais, a netose, processo realizado por neutrófilos para garantir a morte de patógenos, pode exacerbar a resposta inflamatória do LES. Isso ocorre devido a ativação do inflamossomo NLRP3, que estimula a secreção de interleucinas. Portanto, em condições nas quais esse mecanismo ocorre em excesso, pode-se lesionar tecidos e promover a autoimunidade (12).

Na reação inflamatória do LES, além da ação dos anticorpos e a da apoptose, os LT produzem quantidades insuficientes de IL-2 e estimulam a atividade de LB. Os LB autorreativos que são associadas à idade (ABCs), acumulam-se e aceleram a progressão da doença ao fomentar a secreção acelerada de autoanticorpos (4, 6).

No que tange ao impacto dos linfócitos no LES, é importante reiterar que a sinalização das células T CD3- é anormal em pacientes acometidos e, por conseguinte, a expressão de quinases, moléculas de adesão e citocinas pró-inflamatórias é gravemente afetada. A IL-17 é uma citocina que amplifica sua liberação e atividade na doença, haja vista que ela recruta células efectoras para os órgãos, aumenta a sobrevivência de plasmócitos secretores de imunoglobulinas e pode auxiliar nas infiltrações dos rins por neutrófilos e, por conseguinte, a inflamação desse órgão (1, 11).

A ação da citocina interferon alfa (INF α) é crucial para a hiperreatividade observada no LES, já que, mediante o acionamento do HLA (antígeno leucocitário humano), ela promove a produção dos AAN e favorece a lesão dos tecidos orgânicos pela ativação de linfócitos CD8+ citotóxico. Ademais, genes de classe 2 pertencentes ao HLA aparentam estar envolvidos na susceptibilidade do lúpus eritematoso sistêmico (1, 2, 3).

Ainda que a etiologia do LES não esteja totalmente elucidada, afirma-se que mecanismos imunológicos como a produção exacerbada de autoanticorpos, o excesso de restos apoptóticos e citocinas e a falha na tolerância dos linfócitos são fatores associados a essa doença inflamatória (9).

4 CONCLUSÃO

Nesse contexto, evidencia-se que a depleção no sistema imunológico de pacientes com LES leva ao descontrole, perda da autotolerância e alteração da ativação celular dos LT, sendo um cenário desfavorável, já que o LES é uma doença autoimune dependente de autoantígeno direcionado à LT. Ainda que alguns mecanismos desta doença estejam elucidados, evidencia-se a necessidade de pesquisas para compreender completamente a influência do sistema imune na fisiopatologia do lúpus eritematoso sistêmico.

REFERÊNCIAS

- CONSIGLIO, C. R.. **Análise de variantes polimórficas da região promotora do gene SIRT1 em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico**. 2013. 92 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/72301>. Acesso em: 7 ago. 2022.
- ERRANTE, P. R. *et al.* Associação de imunodeficiência primária com lúpus eritematoso sistêmico: revisão da literatura e as lições aprendidas pela divisão de reumatologia de um hospital universitário terciário em São Paulo. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [S.L.], v. 56, n. 1, p. 58-68, jan. 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/cjkbXS9CyZtFf7cDHwCptPQ/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 7 ago. 2022.
- GHODKE-PURANIK, Y. *et al.* Immunogenetics of systemic lupus erythematosus: a comprehensive review. **Journal of Autoimmunity**, [S.L.], v. 64, p. 125-136, nov. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26324017>. Acesso em: 7 ago. 2022.
- GLESSE, N. *et al.* **O papel das proteínas apoptóticas na patogênese do lúpus eritematoso sistêmico: uma abordagem imunogenética**. 2016. 161 f. Tese (Doutorado) - Curso de Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/142034>. Acesso em: 7 ago. 2022.
- LUCENA, G. R. A. C. *et al.* Lúpus Eritematoso Sistêmico e alergias: uma revisão integrativa da literatura. **Acta Reumatologia Portuguesa**, [S. L.], v. 3, n. 8, p. 163-170, set. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24149012/>. Acesso em: 07 ago. 2022.
- MA, K. *et al.* Multiple Functions of B Cells in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 20, n. 23, p. 6021, 29 nov. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6929160/>. Acesso em: 07 ago. 2022.
- MONTICIELO, O. A. *et al.* Mannose-binding lectin gene polymorphisms in Brazilian patients with systemic lupus erythematosus. **Lupus**, [S.L.], v. 19, n. 3, p. 280-287, 18 dez. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20022898/>. Acesso em: 7 ago. 2022.
- MOULTON, V. R. *et al.* Pathogenesis of Human Systemic Lupus Erythematosus: a cellular perspective. **Trends In Molecular Medicine**, [S.L.], v. 23, n. 7, p. 615-635, jul. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28623084>. Acesso em: 7 ago. 2022.
- RODRIGUES, A. M. X. *et al.* Lúpus eritematoso sistêmico: uma revisão de literatura. **Revista Eletrônica Estácio Saúde**, [S. L.], v. 2, n. 1, p. 57-68, 2013. Disponível em: <http://revistaadmmade.estacio.br/index.php/saudesantacatarina/issue/view/54>. Acesso em: 7 ago. 2022.
- SILVA, H. A. M. e *et al.* Lúpus Eritematoso Sistêmico: uma revisão atualizada da fisiopatologia ao tratamento / systemic lupus erythematosus. **Brazilian Journal Of Health Review**, [S.L.], v. 4, n. 6, p. 24074-24084, nov. 2021. Disponível em: <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BJHR/article/view/39175>. Acesso em: 7 ago. 2022.

TSOKOS, G. C. Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus. **Nature Immunology**, [S.L.], v. 21, n. 6, p. 605-614, maio 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32367037>. Acesso em: 7 ago. 2022.

YANG, F. *et al.* Programmed Cell Death Pathways in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. **Journal of Immunology Research**, [S.L.], v. 2019, p. 1-13, 1 dez. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31871956>. Acesso em: 7 ago. 2022.