

O PAPEL DOS ESTROGÊNIOS NA RESPOSTA IMUNE: UMA REVISÃO SOBRE OS PRINCIPAIS MECANISMOS ENVOLVIDOS NAS MANIFESTAÇÕES DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E ARTRITE REUMATOIDE

Leandro Almeida Carvalho¹, Igara Oliveira Lima²

¹ Curso de Bacharelado em Farmácia, Unidade Acadêmica de Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, PB, Brasil.

² Profª. Unidade Acadêmica de Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, PB, Brasil.

* E-mail para correspondência: leandroalmeida34@gmail.com

Resumo

Os estrogênios são hormônios tradicionais femininos que controlam diferentes funções fisiológicas no corpo humano, o que caracteriza o sexo feminino, também está relacionado nas manifestações de doenças. Dessa forma o estudo teve como objetivo revisar como os estrogênios agem sobre as diferentes células do sistema imune, controlando o seu funcionamento e como isto pode afetar manifestações de doenças autoimunes (Lúpus Eritematoso Sistêmico e Artrite Reumatoide). Foi realizado uma revisão narrativa da literatura publicada entre os anos de 2000 a 2015. Foram revisados as diferenças existentes no sistema imunológico masculino e feminino, e descritos os mecanismos pelos quais os estrogênios atuam sobre as diferentes células do sistema imunológico de forma a explicar muitas destas diferenças. Ao mesmo tempo estas ações foram relacionadas as manifestações das doenças autoimunes. Logo, este conhecimento é essencial para uma melhor compreensão do sistema imune e conseqüente entendimento destas doenças, sendo fundamental para o estabelecimento de possíveis medidas de controle e prevenção.

Palavras-chave: estrogênios, controle do sistema imune, doenças autoimunes.

Abstract

Estrogens are female traditional hormones that control a variety of physiological functions in the human body, which characterize the female and is also related in the manifestations of disease. Thus the study is aimed to review how estrogens act on the different immune system cells, controlling their functioning and how this may affect manifestations of autoimmune diseases (Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis). It was conducted a narrative review of the literature published between the years 2000 to 2015. We reviewed the differences in male and female immune system, and described the mechanisms by which estrogens act on the different cells of the immune system to explain many of these differences. At the same time these actions were related manifestations of autoimmune diseases. In this way, this knowledge is essential for a better understanding of the immune system and consequent understanding of these diseases, being essential for to the establishment of possible measures for control and prevention.

Keywords: estrogen, control the immune system, autoimmune diseases.

1 Introdução

O sistema imunológico é constituído por diferentes componentes, desde moléculas a órgãos que atuam em conjunto com o objetivo de proteger o corpo humano contra a invasão de micro-organismos que estão presentes no ambiente (BOUMAN; HEINEMAN; FAAS, 2005; CRUVINEL et al., 2010). A resposta imunológica sofre variações em função do micro-organismo, estado nutricional, infecções anteriores e do sexo, sendo mais acentuada em mulheres se comparado aos homens (FISH, 2008; KAU et al., 2011).

A resposta imune mais reativa geram nas mulheres uma maior resistência as infecções, ao passo que também as tornam mais susceptíveis a determinadas doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide, que surgem na proporção de 9:1 e 3:1 entre mulheres e homens, respectivamente (ANDERSSON et al., 2015; FISH, 2008; NGO; STEYN; MCCOMBE, 2014; WHITACRE, 2001). Estas doenças ocorrem por uma falha no organismo em tolerar antígenos próprios, resultando em uma resposta inflamatória dirigida contra diferentes órgãos ou tecidos (NGO; STEYN; MCCOMBE, 2014).

As diferenças do sexo no sistema imunológico têm sido relacionadas a vários fatores, entre eles as características hormonais existentes, onde se destaca os estrogênios como um dos componentes mais estudados, responsáveis por estas diferenças (GHAZEERI; ABDULLAH; ABBAS, 2011; PENNELL; GALLIGAN; FISH, 2012). Os estrogênios constituem um conjunto de hormônios (estrone, estradiol e estriol) secretados pela placenta durante a gravidez ou pelos folículos maduros dos ovários nas mulheres não grávidas e controlam funções essenciais no desenvolvimento dos caracteres femininos, ciclo menstrual e reprodução (JAYES et al., 2014), além de serem produzidos em pequenas quantidades em outros locais no corpo, controlando funções no metabolismo ósseo (LINN; MURTAUGH; CASEY, 2012), cerebrais (VAN DER SPUY; PRETORIUS, 2012), cardiovasculares (HU; YIN; HARTMANN, 2012), comportamento alimentar (HIRSCHBERG, 2012) e audição (PINAUD; TREMERE, 2012).

Estudos demonstram que estes hormônios também são responsáveis pelo controle da resposta imunológica, com efeitos na patogênese e proteção em doenças inflamatórias e autoimunes que ocorrem via receptores alfa (ER- α) e beta (ER- β) (BOUMAN; HEINEMAN; FAAS, 2005; NGO; STEYN; MCCOMBE, 2014; PAPENFUSS et al., 2011). Ambos os receptores podem ser encontrados em diferentes células do sistema imune, incluindo células dendríticas, macrófagos, células natural *killer*, linfócitos T e linfócitos B (GUÉRY, 2012; KOVATS, 2015).

As diferenças na resposta imune em diferentes fases hormonais da vida feminina fortalecem a ideia deste controle, pois durante estes períodos ocorrem mudanças nas manifestações de doenças (GUÉRY, 2012; NGO; STEYN; MCCOMBE, 2014), como o lúpus eritematoso sistêmico (LES) e a síndrome de Sjögren, que são exacerbadas em períodos de elevados níveis de estrogênio, enquanto doenças como a esclerose múltipla (EM) e a artrite reumatoide (AR) tem redução no processo inflamatório (GUÉRY, 2012).

Considerando a importância do conhecimento detalhado do funcionamento destes hormônios sobre o sistema imune e conhecendo o seu papel imunomodulador, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre os mecanismos pelos quais os estrogênios podem agir nas células do sistema imune, controlando seu funcionamento e, concomitantemente, estabelecer relações deste controle com as manifestações de Lúpus Eritematoso Sistêmico e Artrite Reumatoide em mulheres. Para isso, inicialmente serão pontuadas as diferenças existentes entre os sexos no sistema imunológico, buscando ao longo da revisão compreender o estrogênio como um fator que contribui para tal dimorfismo.

2 Metodologia

2.1 Estratégias de Busca

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura especializada nacional e internacional entre o período de dezembro de 2014 a junho de 2015 baseada na análise de trabalhos sobre o assunto em questão.

Para a busca dos artigos foram utilizadas as seguintes bases eletrônicas de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Foram utilizadas as referências dos trabalhos analisados para localização de outros estudos de interesse.

As buscas nos bancos de dados foram realizadas priorizando as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). O levantamento utilizou as seguintes palavras-chave: *Estrogens, immunity, autoimmune diseases, cells of the immune system* em diferentes combinações, além dos seguintes correspondentes em língua portuguesa.

2.2 Critérios de Seleção

Os critérios de inclusão para os estudos encontrados foram que estivessem sido publicados nos idiomas português, inglês e espanhol, apresentassem dados pertinentes à temática abordada e fossem resultados de estudos experimentais ou revisões de literatura. Foram excluídos artigos em outros idiomas e que não possuíam informações relevantes para a pesquisa ou correlacionavam estrogênios a processos que não possuem natureza autoimune (como as respostas a infecções e câncer). Foram considerados trabalhos publicados nos últimos 15 anos, compreendendo entre 2000 e 2015.

3 Revisão de Literatura

3.1 Sistema Imunológico Feminino e Masculino

3.1.1 Imunidade Inata

A resposta imune inata constitui a primeira linha de defesa contra infecções, que ocorre de forma rápida contra um número grande, mas limitado de estímulos (CRUVINEL et al., 2010). Várias diferenças estão presentes na resposta imune inata entre homens e mulheres, que incluem variações de atividade e nível de citocinas liberadas por estas células. Tem sido verificado que mulheres apresentam neutrófilos e macrófagos com maior atividade fagocitária e células apresentadoras de antígeno mais efetivas, ao passo que homens possuem células NK com maior atividade e níveis sanguíneos com concentrações mais

elevadas de citocinas próinflamatórias (como IL-6 e TNF- α), produzidas normalmente por monócitos e macrófagos (ASAI et al., 2001; BOUMAN; HEINEMAN; FAAS, 2005; GHAZEERI; ABDULLAH; ABBAS, 2011).

3.1.2 Imunidade Adaptativa

A resposta imune adaptativa ocorre via ativação de células especializadas, os linfócitos; e de moléculas solúveis produzidas por eles, os anticorpos (CRUVINEL et al., 2010). Da mesma forma que a imunidade inata, na adaptativa ocorre variações entre homens e mulheres. É conhecido que as mulheres apresentam maior percentual de linfócitos T dentro da população total de linfócitos, embora não haja diferenças na relação CD4+/CD8+ (Th/Tc) ou no número total de linfócitos entre os sexos, que é a mesma (GHAZEERI; ABDULLAH; ABBAS, 2011; NGO; STEYN; MCCOMBE, 2014). Mulheres apresentam resposta imune especialmente orientada por linfócitos CD4+ Th2 e células B, enquanto nos homens a resposta é direcionada especialmente por linfócitos CD4+ Th1 e linfócitos T CD8+. Quando comparado com os homens da mesma idade, as mulheres apresentam normalmente níveis mais elevados de imunoglobulinas em resposta a imunização e infecção. Esta diferença é mais evidente durante o período reprodutivo, que ocorre desde a menarca até a menopausa (BHATIA; SEKHON; KAUR, 2014; BOUMAN et al., 2004; GHAZEERI; ABDULLAH; ABBAS, 2011; GILTAY et al., 2000; NGO; STEYN; MCCOMBE, 2014).

Múltiplos fatores tem sido estudados por serem responsáveis por estas diferenças que influenciam a susceptibilidade a doenças autoimunes, envolvendo questões reprodutivas, genéticas, causas ambientais, componentes da resposta imune e hormônios sexuais, onde se destaca os estrogênios como os mais estudados por afetarem o sistema imune (BHATIA; SEKHON; KAUR, 2014; GHAZEERI; ABDULLAH; ABBAS, 2011; NGO; STEYN; MCCOMBE, 2014).

3.2 Controle Fisiológico dos Estrogênios sobre o Sistema Imune

Os estrogênios promovem uma variedade de alterações sobre o sistema imunológico, provocando mudanças na proliferação, maturação, ativação e sobrevivência de células imunológicas que resulta em alterações nas manifestações de doenças autoimunes (BHATIA; SEKHON; KAUR, 2014; BOUMAN; HEINEMAN; FAAS, 2005; PENNELL; GALLIGAN; FISH, 2012).

Os hormônios sexuais do sistema reprodutivo são um dos principais fatores que regulam o sistema imunológico, o que ocorre através da ligação a receptores hormonais em linfócitos T, B, células NK, dendríticas e macrófagos (BHATIA; SEKHON; KAUR, 2014; KOVATS, 2015). Nas células do sistema imunológico são conhecidos a existência de dois subtipos de receptores de estrogênios, os ER- α e ER- β ; ambos são receptores nucleares que promovem efeitos na célula através da ligação do hormônio e formação de homo ou heterodímeros que migram para o núcleo, formam complexos com proteínas reguladoras e ligam-se a elementos de resposta estrogênica (ERE) em regiões promotoras, controlando a transcrição gênica (Vias 1 e 2) conforme demonstrado na Figura 1 (KOVATS, 2015; NGO; STEYN; MCCOMBE, 2014; PENNELL; GALLIGAN; FISH, 2012). Este modo de ação é conhecido como "resposta genômica clássica" de estradiol. De forma mais recente, estudos também verificaram que os estrogênios podem mediar efeitos de forma não genômica, através de receptores ER na membrana ou receptores acoplados a proteína G (GPER ou GPR30) (Vias 3 e 4), ativação de proteínas quinases que podem exercer efeitos independentes das vias de transcrição e síntese de proteínas (Figura 1) (ISLANDER et al., 2011; PIERDOMINICI; ORTONA, 2013; PINAUD; TREMERE, 2012).

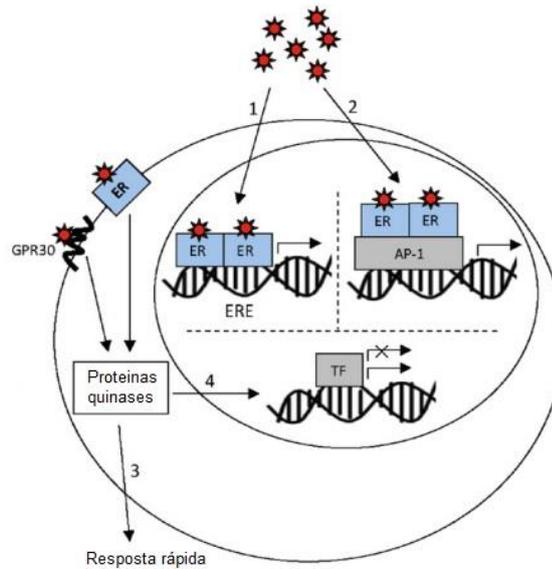


Figura 1 – Fisiologia dos receptores de hormônios estrogênicos
FONTE: Islander et al. (2011)

Devido nas diferentes fases hormonais da vida feminina ocorrem alterações nas manifestações de doenças autoimunes, a ideia do importante controle exercido pelos estrogênios torna-se consolidada. São observados efeitos contraditórios dependendo da doença. No lúpus eritematoso sistêmico (LES) ocorrem exacerbações nas manifestações em períodos de elevados níveis do hormônio, por outro lado, na artrite reumatoide (AR) ocorre uma redução no processo inflamatório (BHATIA; SEKHON; KAUR, 2014; GUÉRY, 2012; NGO; STEYN; MCCOMBE, 2014).

3.2.1 Células Dendríticas

As células dendríticas (CDs) são células que regulam a imunidade inata e adaptativa mediada por linfócitos, por capturarem e apresentarem antígenos a estas células. São as mais importantes células apresentadoras de antígenos do organismo (APC), e seus efeitos são importantes em doenças autoimunes, infecções e outras condições inflamatórias crônicas (CRUVINEL et al., 2010. KOVATS, 2012). O quadro 1 resume as alterações conhecidas nestas células mediadas por estrogênios.

Quadro 1: Efeitos dos estrogênios sobre as células dendríticas.

Alvo	Concentração de estrogênio	Mecanismo	Modelo utilizado	Referências
Receptor ER- α e ER- β	Fisiológicas (Não grávidas)	Aumenta a diferenciação de CDs a partir de percussores da medula óssea	Testes realizados em Camundongos	SIRACUSA et al., 2008;
Receptor ER- α	Fisiológicas (Não grávidas)	Aumento de MHC-II moléculas co-estimulatórias e secreção de citocinas	Testes realizados em Camundongos	LI et al., 2009; SIRACUSA et al., 2008; KOVATS, 2012;

Fonte: Elaborado pelo autor

Diferentes estudos tem verificado que os estrogênios atuam em CDs controlando sua função, induzindo mudanças no desenvolvimento e número de células (KOVATS, 2012; LI et al., 2009). SIRACUSA et al. (2008) verificou que E2 estimula a diferenciação de CDs a partir de progenitores da medula óssea formando CDs maduras, através de testes realizados em camundongos utilizado doses que garantem as concentrações normalmente circulantes em adultos fêmeas (100-200 pg/mL). Estas concentrações são as normalmente encontradas durante o *estrus cycle* (camundongos não grávidas) (KOVATS; CARRERAS, 2008).

Siracusa et al. (2008) e Li et al. (2009), em experimentos com camundongos, verificaram que E2 em concentrações fisiológicas (camundongos não grávidas) estimula aumento de moléculas co-estimulatórias (CD40 e CD86) e secreção de citocinas (IFN- α). Kovats (2012) relata a confirmação destas ações, citando que os efeitos ocorrem via receptor ER- α . O mecanismo para estas ações está ilustrado na Figura 2.

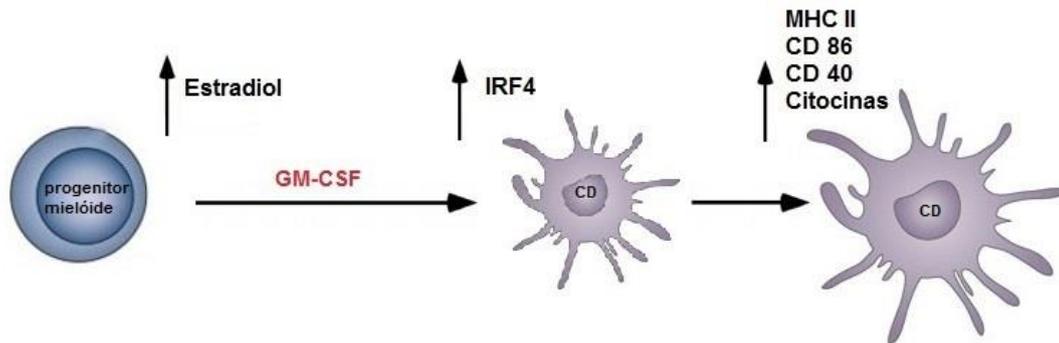


Figura 2 - Diferenciação de células dendríticas a partir de progenitor mielóide

Fonte: Adaptado de Kovats (2012) e Hughes e Choubey (2014)

A importância dos estudos nas CDs ocorre pelo seu efeito inicial na resposta imune. As células dendríticas apresentam antígenos aos linfócitos Th *naïve* provocando a diferenciação destas células para Th1, Th2, Th17 e T reg através de interações de MHC-II e TCR, moléculas co-estimulatórias e citocinas (PAPENFUSS et al., 2011). As células dendríticas maduras tornam-se dessa forma mais sensíveis a estímulos de ativação e quando ativadas aumentam a apresentação de antígenos, autoantígenos e secreção de moléculas inflamatórias, potencializando assim possíveis respostas autoimunes, embora a extensão com que isso contribui na doença ainda não seja determinado (KOVATS, 2012; SIRACUSA et al., 2008). Isso pode explicar em partes, porque as mulheres possuem CDs mais efetivas na capacidade de apresentar antígenos.

O IFN- α é uma citocina conhecida por estar envolvida na patogênese do LES. Estudos demonstram que níveis elevados desta citocina estão relacionados a produção de anticorpos anti-DNA e ativação do complemento, uma vez liberada por CDs podem agir diretamente em linfócitos B estimulando a secreção de anticorpos (CRUVINEL et al., 2010; LI et al., 2009).

O LES é caracterizado por estes auto anticorpos contra antígenos nucleares como DNA, além de histonas e outros componentes que após o encontro destes antígenos formam-se complexos imunes que podem se depositar em diferentes órgãos, como por exemplo nos rins, pele, vasos, articulações e membranas serosas (pleura, pericárdio) onde através da ativação do sistema complemento resultam em processos inflamatórios (CARROLL, 2004).

3.2.2 Macrófagos

Os macrófagos (e seus percussores, os monócitos) são células fagocitárias fundamentais no sistema imunológico. Os monócitos presentes na circulação sanguínea se diferenciam a macrófagos que permanecem nos tecidos onde realizam neutralização, ingestão e destruição de compostos, além de apresentarem antígenos (CRUVINEL et al., 2010).

Os estrogênios são um dos fatores que regulam a fisiologia destas células, por atuarem em receptores ER- α promovendo efeitos celulares (CALIPPE et al., 2010). O quadro 2 resume as principais alterações conhecidas provocadas pelos estrogênios nestas células.

Quadro 2: Efeitos dos estrogênios sobre os macrófagos

Alvo	Concentração de estrogênio	Mecanismo	Modelo utilizado	Referências
Receptor ER- α	Fisiológicas (Não grávidas)	Aumento de IL-1, IL-6 e TNF- α	Testes realizados em Camundongos	CALIPPE et al., 2010;
-	Elevadas (Gravidez)	Redução de IL-6 e TNF	Testes realizados em Camundongos	INOUE; INOUE; IMAI, 2013; HUGHES; CHOUBEY, 2014

Fonte: Elaborado pelo autor

Estudos de Calippe et al. (2010) verificaram que E2 induz aumento na capacidade de produção de citocinas próinflamatórias como IL-1, IL-6 e TNF- α por macrófagos quando ocorre um contato de forma crônica com concentrações circulantes em níveis normais (não grávidas). Desta forma, o estudo fornece evidências que os níveis de estrogênios promovem um estado inflamatório mediados por macrófagos que podem alterar condições fisiopatológicas de doenças, caso este que pode ser observado na AR (CALIPPE et al., 2010; KINNE; STUHLMULLER; BURMESTER, 2007). Isso ocorre porque na AR a libertação de citocinas pró-inflamatórias, moléculas proteolíticas e ativação de macrófagos é essencial para o quadro inflamatório da doença e a melhora clínica está relacionada ao bloqueio destas ações (HUGHES; CHOUBEY, 2014; KINNE; STUHLMULLER; BURMESTER, 2007).

Por outro lado, durante a gravidez os elevados níveis de estrogênio são responsáveis por efeitos anti-inflamatórios, por supressão na ativação de macrófagos e liberação de citocinas pró-inflamatórias (HUGHES; CHOUBEY, 2014; INOUE; INOUE; IMAI, 2013). Em modelos animais utilizando concentrações de estrogênios semelhantes a gravidez foi observado uma redução na produção de citocinas pró-inflamatórias IL-6 e TNF por macrófagos, reduzindo o processo inflamatório em modelos utilizando camundongos com AR (artrite induzida por colágeno) e consequente dano tecidual. Esse mecanismo pode, em partes, explicar a melhora observada em mulheres com AR durante a gravidez (HUGHES; CHOUBEY, 2014; INOUE; INOUE; IMAI, 2013).

3.2.3 Células Natural *Killer*

As células NK são componentes da imunidade inata que reconhecem e destroem células infectadas por vírus, bactérias e protozoários pela ação de enzimas que desencadeiam a lise celular (CRUVINEL et al., 2010). O quadro 3 resume os efeitos conhecidos provocados por estrogênios em células NK.

Quadro 3 - Efeito dos estrogênios sobre as células NK

Alvo	Concentração de estrogênio	Mecanismo	Modelo utilizado	Referência
-	Fisiológicas (Não grávidas)	Aumento do número de células e diminuição de granzima B e FasL	Testes realizados em Camundongos	HAO et al., 2007.

Fonte: Elaborado pelo autor

Hao et al. (2007) estudaram os efeitos dos estrogênios sobre o número e atividade citotóxica de células NK. E2 provoca um aumento no número destas células, no entanto reduz sua toxicidade em testes utilizando concentrações fisiológicas de E2 por uma semana. Neste estudo, comparado com grupo controle, as células NK tiveram uma redução da toxicidade devido a diminuição na secreção de granzima B e FasL. A granzima B e o FasL são responsáveis pelas duas vias de destruição celular mediada pelas células NK que incluem a via grânulo-dependente e a via do receptor da morte, respectivamente, que culminam na morte celular por apoptose (ROITT et al., 2014).

Em relação ao aumento no número de células, os autores relatam que possivelmente ocorre pela *upregulation* de proteínas MCM7 e MCM10 que são necessárias para a replicação de DNA e divisão celular (HAO et al., 2007).

Acredita-se que estas células desempenham um importante papel também em doenças que afetam homens e mulheres pela sua função essencial na imunidade inata, no entanto ainda não é claro a exata relação com as doenças (HAO et al., 2007). A redução na toxicidade mediada por estrogênios pode ser um mecanismo que explique a diferença, anteriormente citada, que ocorre nas células NK entre homens e mulheres.

3.2.4 Linfócitos T CD4+

3.2.4.1 T *helper* 1 e T *helper* 2

Os linfócitos T CD4+ são células que coordenam a resposta imune para eliminação de patógenos através da ativação de linfócitos B, macrófagos e linfócitos CD8+ após o estímulo fornecido por uma APC (MESQUITA JÚNIOR et al., 2010). Os estrogênios exercem controle sobre os linfócitos T auxiliares com efeitos que dependem da concentração (PENNELL; GALLIGAN; FISH, 2012). O quadro 4 resume as alterações conhecidas provocadas pelos estrogênios sobre os linfócitos T CD4+ Th1 e Th2.

Quadro 4 - Efeito dos estrogênios sobre os linfócitos Th1 e Th2

Célula	Concentração de estrogênio	Mecanismo	Modelo utilizado	Referência
CD4+ Th1	Fisiológicas (Não grávidas)	Aumento de IFN- γ	Testes realizados em Camundongos	MARET et al., 2003; PERNIS, 2007
CD4+ Th2	Elevadas (Gravidez)	Aumento de IL-4	Testes realizados em Camundongos	PERNIS, 2007; MARET et al., 2003; PENNELL; GALLIGAN; FISH, 2012; FISH, 2008

Fonte: Elaborado pelo autor

Tem sido relatado que os estrogênios agem em baixas concentrações (como durante a fase menstrual e lútea) provocando um favorecimento de respostas Th1 em camundongos pois o hormônio induz um aumento na produção de IFN- γ . Por outro lado, doses elevadas como na fase folicular e gravidez favorecem uma imunidade mediada por Th2. Durante estes períodos

ocorre a diminuição nos níveis de IFN- γ (este promove uma regulação negativa de IL-4), dessa forma a via deixa de ser inibida e ocorre aumento desta citocina, que induz respostas Th2 (FISH, 2008; MARET et al., 2003; PENNELL; GALLIGAN; FISH, 2012).

Estes estudos foram consolidados pela observação de que durante a gravidez ocorre um aumento na resposta Th2 durante o terceiro trimestre, período de maior concentração de estrogênios na circulação sanguínea, o que afeta a manifestação de doenças autoimunes como o LES (mediada predominantemente por linfócitos Th2) que é exacerbado (FISH, 2008; GHAZEERI; ABDULLAH; ABBAS, 2011; PENNELL; GALLIGAN; FISH, 2012; PERNIS, 2007; WHITACRE, 2001) enquanto a supressão de respostas de células Th1 resulta em diminuição da atividade da doença em pacientes com artrite reumatoide (AR) (doença dependente de resposta Th1 e Th17) especialmente neste período (FISH, 2008; GUÉRY, 2012; MESQUITA JÚNIOR et al., 2010; WHITACRE, 2001). Coincidentemente, após o parto, quando ocorrem diminuição nos níveis de estrogênio e a resposta Th1 é favorecida, foi observado um agravamento nos quadros de AR (WHITACRE, 2001).

Estas flutuações na atividade das doenças durante e após a gravidez tem sido explicada pelo ambiente hormonal que durante a gravidez favorece uma resposta Th2. Na AR esse período tende a suprimir as respostas de Th1, ao passo que no LES a resposta Th2 é fortalecida e atuaria reforçando a produção de anticorpos e, possivelmente, exacerbando a progressão da doença (PERNIS, 2007; WHITACRE, 2001).

3.2.5 Linfócitos B

Os linfócitos B constituem células centrais na resposta imunológica humoral pela secreção de anticorpos que protegem o organismo de uma variedade de agente patogênicos (PIEPER; GRIMBACHER; EIBEL, 2013). Os estrogênios podem modificar o desenvolvimento, a sobrevivência, a expansão e maturação destas células via ER- α e ER- β (GRIMALDI; MICHAEL; DIAMOND, 2001; PENNELL; GALLIGAN; FISH, 2012). O quadro 6 resume as principais alterações conhecidas provocadas nos linfócitos B mediadas por estes hormônios.

Quadro 5 - Efeito dos estrogênios sobre os linfócitos B

Alvo	Concentração de estrogênio	Mecanismo	Modelo utilizado	Referência
-	Fisiológicas (Não grávidas)	Diminuição de IL-6	Testes realizados em Camundongos	YAN; WANG; DIAMOND, 2012.
-	10 ⁻¹² mol/L a 10 ⁻⁷ mol/L	Diminuição de CD80, aumento da secreção de anticorpos e proteção contra apoptose	Testes realizados <i>in vitro</i>	FU et al., 2011.

Fonte: Elaborado pelo autor

Yan; Wang e Diamond (2012) verificaram que E2 exerce efeitos sobre a tolerância central de células B. Este é um dos processos que ocorre na medula óssea (conhecido como edição do receptor) durante a maturação destas células para que haja uma distinção entre autorreativas ou não autorreativas (MESQUITA JUNIOR et al., 2010). Foi verificado, após a administração de E2 em concentração semelhante as encontradas em camundongos não grávidas, que ocorre uma diminuição de IL-6, essencial para expressão do receptor de IL-7 nas células germinais. Este receptor é necessário por sua vez para a reativação de RAG1 e RAG2 (genes envolvidos na tolerância central, cuja ativação/reativação é essencial para rearranjo de segmentos gênicos na formação da cadeia de imunoglobulina) em células B. Devido a diminuição de IL-6 ocorre uma redução na expressão do receptores de IL-7 e consequente alteração na ativação/reativação de genes RAG, ocorrendo aumento no título de auto anticorpos (MESQUITA JÚNIOR et al., 2010; YAN; WANG; DIAMOND, 2012).

Estas ações resultam em aumento no título de auto anticorpos anti-DNA sem alterar a resposta humoral normal a antígenos estranhos, sendo este um dos mecanismos para explicar a autoimunidade em mulheres com LES e AR (YAN; WANG; DIAMOND, 2012).

Fu et al. (2011) analisaram os efeitos de E2 sobre os linfócitos B maduros no que diz respeito a sua proliferação, produção de anticorpos e apoptose no baço em modelos experimentais *in vitro* com células do baço de camundongos, sendo verificados:

- Diminuição na expressão de CD80;

- Aumento na produção de anticorpos IgG (Figura 3);
- Proteção contra apoptose.

Curiosamente, neste estudo foi verificado um mecanismo contrário a estimulação de células, pois foi verificado a diminuição de moléculas co-estimulatórias (CD80), presentes na superfície de linfócitos B e essenciais para a ativação por linfócitos T CD4+, expansão e produção de citocinas que estimulam a proliferação e diferenciação dos linfócitos B (FU et al., 2011; MESQUITA JÚNIOR et al., 2010). Embora, tenham sido verificados outros efeitos que podem explicar o envolvimento destes hormônios nas manifestações de doenças autoimunes, como o aumento na secreção de anticorpos e proteção contra apoptose, prolongando assim o tempo de vida e liberação de anticorpos autorreativos (Figura 3) (FU et al., 2011).

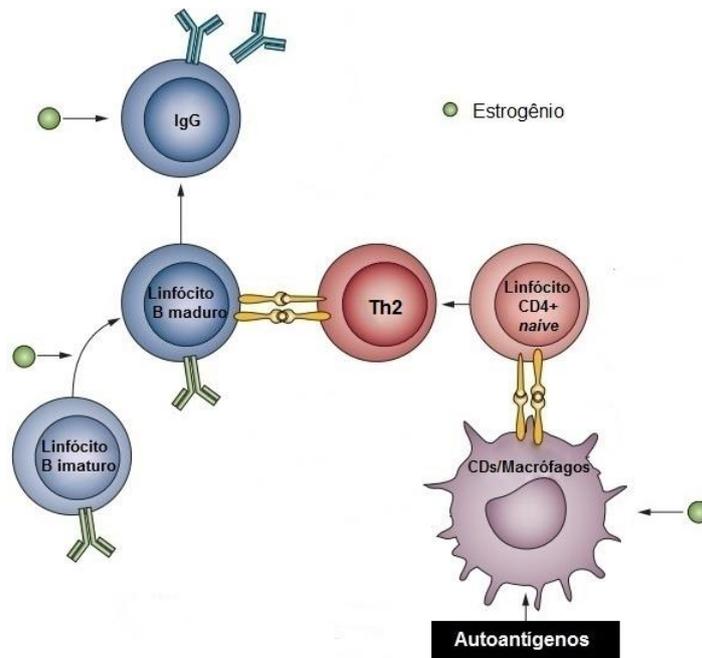


Figura 3 - Potenciais mecanismos pelos quais os estrogênios agem de forma a agravar as manifestações do LES.

Fonte: Adaptado de Hughes e Choubey (2014)

Estudos têm verificado que os estrogênios aumentam também a sobrevivência de células B autorreativas e a principal hipótese é que isso ocorre pela *upregulation* de uma molécula reguladora da apoptose bcl-2 (regulador antiapoptóticos, que inibe a liberação do citocromo c, fator essencial para o

processo de apoptose) (FU et al., 2011; HUGLES; CHOUBEY, 2014; SOUZA et al., 2010).

Dessa forma, todos os efeitos do hormônio sobre o sistema imune contribuem, de uma forma geral no aumento na secreção de anticorpos e isso pode explicar em parte porque as mulheres, especialmente durante os anos reprodutivos, como citado anteriormente, apresentem maiores níveis de imunoglobulinas em resposta a determinadas condições e resposta imune especialmente orientada pelo perfil Th2 (GHAZEERI; ABDULLAH; ABBAS, 2011).

3.3 Estrogênios na Patogênese de Doenças Autoimunes

Embora os estudos confirmem o importante papel dos estrogênios na imunidade e autoimunidade, o mecanismo pelos quais eles podem desencadear respostas autoimunes de forma direta ou indireta ainda não foi elucidado. Tem sido sugerido hipóteses de respostas imunitárias serem comprometidas por estrogênios exógenos de ocorrência natural (fitoestrogênios) ou compostos similares ao estrogênio sintético (xenoestrogênios). Compostos destas classes podem ser encontrados em alimentos, pesticidas e produtos químicos industriais (CHIGHIZOLA; MERONI, 2012; PIERDOMINICI; ORTONA, 2013; NGO; STEYN; MCCOMBE, 2014)

Estrogênios também podem ser encontrados em medicamentos (pílulas contraceptivas e terapia de reposição hormonal). Estes compostos apresentam potência inferior se comparado aos estrogênios endógenos, no entanto podem acumular-se no tecido adiposo, ligarem-se a receptores nas células imunológicas e exercer potentes efeitos de forma aditiva/secundária (CHIGHIZOLA; MERONI, 2012; NGO; STEYN; MCCOMBE, 2014; PIERDOMINICI; ORTONA, 2013;).

Ngo, Steyn e Mccombe (2014) acrescentam que evidências mostrando um envolvimento de estrogênios exógenos nas doenças autoimunes necessitam ser confirmadas em estudos epidemiológicos ou de exposição em modelos animais para verificar até que ponto estes compostos contribuem na doença autoimune no indivíduo. Atualmente, acredita-se em efeitos de forma secundária a

patogênese, que decorre de diferentes fatores, principalmente genéticos (CHIGHIZOLA; MERONI, 2012).

4 Conclusão

Os estrogênios exercem um fino e complexo controle sobre o sistema imune provocando variadas ações em função da concentração e estas ações podem explicar muitas das diferenças existentes entre os sexos no funcionamento do sistema imune. Os efeitos sobre as células podem ser resumidos em estimulação de células dendríticas e linfócitos B. Por outro lado, reduzem a atividade de células NK e apresentam efeitos contrários dependendo da concentração em linfócitos T CD4+ Th1 e Th2 e macrófagos.

Os estudos mostraram que os estrogênios contribuem com um quadro inflamatório mediado por macrófagos e células Th1 em concentrações baixas na AR. Em altas concentrações na AR ocorre efeito anti-inflamatório mediado por redução de atividade de macrófagos, redução de Th1 e aumento de Th2. No LES, foi mostrado que altas concentrações agravam a doença por favorecer resposta Th2 e baixas concentrações estimulam células dendríticas e linfócitos B. Por outro lado, em baixas concentrações é benéfico por reduzir respostas Th2. Logo, este conhecimento é essencial para o desenvolvimento de possíveis medidas de tratamento.

5 Referências

ASAI, K.; HIKI, N.; MIMURA, Y.; OGAWA, T.; UNOU, K.; KAMINISHI, M. Gender differences in cytokine secretion by human peripheral blood mononuclear cells: role of estrogen in modulating LPS-induced cytokine secretion in an ex vivo septic model. **Shock**, v. 16, n. 05, p. 340-343. Nov. 2001.

ANDERSSON, A.; STUBELIUS, A.; KARLSSON, M.N.; ENGDahl, C.; ERLANDSSON, M.; GRAHNEMOL, L.; LAGERQUIST, M.K.; ISLANDE, U. Estrogen regulates T helper 17 phenotype and localization in experimental autoimmune arthritis. **Arthritis Research & Therapy**, v. 17, n. 32, 2015

BHATIA, A.; SEKHON, H. K.; KAUR, G. Sex Hormones and Immune Dimorphism. **The Scientific World Journal**, v. 2014. Nov. 2014.

BOUMAN, A.; SCHIPPER, M.; HEINEMAN, M.J.; FAAS, M.M. Gender difference in the non-specific and specific immune response in humans. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 52, n. 01, p. 19-26. Jul. 2004.

BOUMAN, A.; HEINEMAN, M. J.; FAAS, M. Sex Hormones and the immune response in humans. **Human Reproduction**, v. 11, n. 04, p. 411-423. Apr. 2005.

CALIPPE, B.; DOUIN-ECHINARD, V.; DELPY, L.; LAFFARGUE, M.; LÉLU, K.; KRUST, A.; PIPY, B.; BAYARD, F.; ARNAL, J.F.; GUÉRY, J.C.; GOURDY, P. 17b-Estradiol promotes TLR4-triggered proinflammatory mediator production through direct estrogen receptor a signaling in macrophages *in vivo*. **The Journal of Immunology**, v. 185, n. 02, p. 1169-1176. Jul. 2010.

CARROLL, M.C. A protective role for innate immunity in systemic lupus erythematosus. **Nature reviews**, v. 04, n. 10, p. 825-831. Oct. 2004.

CHIGHIZOLA, C.; MERONI, P. L. The role of environmental estrogens and autoimmunity. **Autoimmunity reviews**, v. 11, n. 06, p. 493-501. May 2012.

CRUVINEL, W.M.; MESQUITA JÚNIOR, D.; ARAÚJO, J. A. P.; CATELAN, T. T. T.; SOUZA, A. A. S.; SILVA, N.P.; ANDRADE, L. E. C. Sistema Imunitário – Parte I: Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 04, p. 434-447. Nov/Dec. 2010.

FISH, E.N. The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. **Nature Reviews**, v. 8, n. 9, p. 737-744. Sep. 2008.

FU, Y.; LI, L.; LIU, X.; MA, C.; ZHANG, J.; JIAO, Y.; YOU, L.; CHEN, Z. J.; ZHAO, Y. Estrogen promotes B cell activation *in vitro* through down-regulating CD80 molecule expression. **Gynecological endocrinology**, v. 27, n. 8, p. 593-596. Aug. 2011.

GRIMALDI, C.M.; MICHAEL, D.J.; DIAMOND, B. Cutting edge: expansion and activation of a population of autoreactive marginal zone B cells in a model of estrogen induced lupus. **The Journal of Immunology**, v. 167, n. 04, p. 1886–1890. Aug. 2001.

GHAZEERI, G.; ABDULLAH, L.; ABBAS, O. Immunological differences in women compared with men: overview and contributing factors. **American Journal Reproductive Immunology**, v. 66, n. 3, p. 163-169. Jul. 2011.

GILTAY, E.J.; FONK, J.C.; VON BLOMBERG, B.M.; DREXHAGE, H.A.; SCHALKWIJK, C.; GOOREN, L.J. *In vivo* effects of sex steroids on lymphocyte

responsiveness and immunoglobulin levels in humans. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. v. 85, n. 04, p. 1648-1657. Apr. 2000.

GUÉRY, J.C. Estrogens and inflammatory autoimmune disease. **Joint Bone Spine**, v. 79, n. 06, p. 560-562. Nov. 2012.

HAO, S.; ZHAO, J.; ZHOU, J.; ZHAO, S.; HU, Y.; HOU, Y. Modulation of 17 β -estradiol on the number and cytotoxicity of NK cells in vivo related to MCM and activating receptors. **International Immunopharmacology**, v. 07, n. 13, p. 1765-1775. Dec. 2007.

HIRSCHBERG, A.L. Sex hormones, appetite and eating behaviour in women. **Maturitas**, v. 71, n. 03, p. 248-256. Mar. 2012.

HUGHES, G.C.; CHOUBEY, D. Modulation of autoimmune rheumatic diseases by oestrogen and progesterone. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 10, n. 12, p. 740-751. Aug. 2014.

HU, Q.; YIN, L.; HARTMANN, R.W. Selective dual inhibitors of CYP19 and CYP11B2: targeting cardiovascular diseases hiding in the shadow of breast cancer. **Journal of Medicinal Chemistry**. v. 55, n. 16, p. 7080-7089. Aug. 2012.

INOUE, K.; INOUE, E.; IMAI, Y. Female sex hormones ameliorate arthritis in SKG mice. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 434, n. 04, p. 740-745. May 2013.

ISLANDER, U.; JOCHEMS, C.; LAGUERQUIST, M.K.; FORSBALD-D'ELIA, H.; CARLSTEN, H. Estrogens in rheumatoid arthritis; the immune system and bone. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 335, n. 01, p. 14-29. Mar. 2011.

JAYES, F.L.; BURNS, K.A.; ROGRIGUEZ, K.F.; KISSLING, G.E.; KORACH, K.S. The naturally occurring luteinizing hormone surge is diminished in mice lacking estrogen receptor Beta in the ovary. **Biology of Reproduction**, v. 90, n.2. Feb. 2014.

KAU, A.L.; AHERN, P.P.; GIFFIN, N.W.; GOODMAN, A.L.; GORDON, J.I. Human nutrition, the gut microbiome, and immune system: envisioning the future. **Nature**, v. 474, n.7351, p. 327-336. Jun. 2011.

KINNE, R.W.; STUHLMULLER, B.; BURMESTER, G.R. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. Macrophages. **Arthritis Research Therapy**, v.09, n.06, p. 224. Dec. 2007.

KOVATS, S. Estrogen receptors regulate an inflammatory pathway of dendritic cell differentiation: mechanisms and implications for immunity. **Hormones and behavior**, v. 62, n. 3, p. 254-272. Aug. 2012.

KOVATS, S.; CARRERAS, E. Regulation of dendritic cell differentiation and function by estrogen receptor ligands. **Cellular Immunology**, v. 252, n. 1-2, p. 81-90. Mar-Apr. 2008.

KOVATS, S. Estrogen receptors regulate innate immune cells and signaling pathways. **Cellular Immunology**, v. 294, n. 2, p. 63-69. Apr. 2015.

KOMATSU, N.; OKAMOTO, K.; SAWA, S.; NAKASHIMA, T.; OH-HORA, M.; KODAMA, T.; TANAKA, S.; BLUESTONE, J.A.; TAKAYANAGI, H. Pathogenic conversion of Foxp3+ T cells into TH17 cells in autoimmune arthritis. **Nature Medicine**, v. 20, n.01, p. 62-68. Jan. 2014.

LI, X.; XU, Y.; MA, L.; SUN, L.; FU, G.; HOU, Y. 17 β -Estradiol Enhances the Response of Plasmacytoid Dendritic Cell to CpG. **PloS one**, v. 04, n. 12. Dec. 2009.

LINN, S.; MURTAUGH, B.; CASEY, E. Role of sex hormones in the development of osteoarthritis. **PM&R**, v. 4, n. 05, p. 169-173. May 2012.

MARET, A.; COUDERT, J.D.; GARIDOU, L.; FOUCRAS, G.; GOURDY, P.; KRUST, A.; DUPONT, S.; CHAMBON, P.; DRUET, P.; BAYARD, F.; GUÉRY, J.C. Estradiol enhances primary antigen-specific CD4 T cell responses and Th1 development in vivo. Essential role of estrogen receptor alpha expression in hematopoietic cells. **European Journal of Immunology**, v. 33, n. 02, p. 512-521. Feb. 2003.

MESQUITA JÚNIOR, D.; ARAÚJO, J.A.P.; CATELAN, T.T.T.; SOUZA, A.W.S.; CRUVINEL, W.M.; ANDRADE, L.E.C.; SILVA, N. P. Sistema Imunitário – Parte II: Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 05, p. 552-580. Sep/Oct. 2010.

MUNOZ-SUANO, A.; KALLIKOURDIS, M.; SARRIS, M.; BETZ, A.G. Regulatory T cells protect from autoimmune arthritis during pregnancy. **Journal of Autoimmunology**, v. 38, n. 2, p. 103-108. May 2012.

NGO, S.T.; STEYN, F.J.; MCCOMBE, P.A. Gender differences in autoimmune disease. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 35, p. 347-369. Aug. 2014.

PAPENFUSS, T.L.; POWELL, N.D.; MCCLAIN, M.A.; BEDARF, A.; SINGH, A.; GIENAPP, I.E.; SHAWLER, T.; WHITACRE, C.C. Estriol generates tolerogenic

dendritic cells in vivo that protect against autoimmunity. **Journal of immunology**, v. 186, n. 6, p. 3346-3355. Mar. 2011.

PENNELL, L.M.; GALLIGAN, C.L.; FISH, E.N. Sex affects immunology. **Journal of Autoimmunity**, v. 38, n. 2-3, p. 282-291. May 2012.

PERNIS, A.B. Estrogen and CD4+ T cells. **Current opinion rheumatology**, v. 19, n. 5, p. 414-420, Sep. 2007.

PIERDOMINICI, M.; ORTONA, E. Estrogen impact on autoimmunity onset and progression: the paradigm of systemic lupus erythematosus. **International trends in immunity**, v. 01, n. 02. Apr. 2013.

PINAUD, R.; TREMERE, L.A. Control of central auditory processing by a brain-generated oestrogen. *Nature Reviews Neuroscience*. v. 13, p. 521-527. Aug. 2012.

PIEPER; K.; GRIMBACHER, B.; EIBEL, H. 2013. B-cell biology and development. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 131, n. 04, p. 959-971. Apr. 2013.

ROITT, I.M.; DELVES, P.J.; MARTIN, S.J.; BURTON, D.R. **Fundamentos de imunologia**. 12 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

SIRACUSA, M.; OVERSTREET, M.G.; HOUSSEAU, F.; SCOTT, A.L.; KLEIN, S.L. 17 β -Estradiol alters the activity of conventional and IFN-producing killer dendritic cells. **The Journal of immunology**, v. 180, n. 03, p. 1423- 1431. Feb. 2008.

SOUZA, A.W.S.; MESQUITA JÚNIOR, D.; ARAÚJO, J.A.P.; CATELAN, T.T.T.; CRUVINEL, W.M.; ANDRADE, L.E.C.; SILVA, N.P. Sistema Imunitário – Parte III: O delicado equilíbrio do sistema imunológico entre os pólos de tolerância e autoimunidade. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 06, p. 665-694. Nov/Dec. 2010.

VAN DER SPUY, W.J.; PRETORIUS, E. Interrelation between inflammation, thrombosis and neuroprotection in cerebral ischemia. *Reviews in the Neurosciences*. v. 23, n. 03, p. 269-278. May 2012.

YAN, Y.; WANG, Y.H.; DIAMOND, B. IL-6 contributes to an immune tolerance checkpoint in post germinal center B cells. **Journal of Autoimmunity**, v. 38, n. 01, p. 01-09. Feb. 2012.

WHITACRE, C.C. Sex differences in autoimmune disease. **Nature Immunology**, v. 2, n. 9, p. 777-780. Sep. 2001.