

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE  
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE  
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

LEANDRO ALMEIDA CARVALHO

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

CUITÉ – PB

2016

LEANDRO ALMEIDA CARVALHO

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

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia  
da Universidade Federal de Campina Grande,  
como forma de obtenção do Grau de Bacharel em  
Farmácia.

Orientadora: Dra. Igara Oliveira Lima

CUITÉ – PB

2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE  
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

C331p Carvalho, Leandro Almeida.

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 Carvalho. – Cuité: CES, 2016.

39 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2016.

Orientadora: Igara Oliveira Lima.

1. Estrogênio. 2. Sistema imune - controle. 3. Doenças autoimunes. I. Título.

Biblioteca do CES – UFCG

CDU 615.256.4

LEANDRO ALMEIDA CARVALHO

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

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande,  
como forma de obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 29/02/2016

Banca examinadora:

---

Profa. Dra. Igara Oliveira Lima (Orientadora)

---

Prof. Dr. Carlos Márcio Moura Ponce de Leon (2º Membro)

---

Profa. Dra. Maria Emília da Silva Menezes (3º Membro)

Dedico a todos que possuem doenças de origem autoimune, que de alguma forma este trabalho possa gerar um conhecimento útil que resulte em uma melhor qualidade de vida destas pessoas.

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Maria Venos de Almeida Carvalho e Luís Gonzaga Silva de Carvalho pelo apoio e dedicação, me apoiando sempre na realização de sonhos.

A todos os meus familiares pelo apoio e incentivo.

A todos os meus amigos, que estando longe ou perto contribuíram durante este período da minha vida.

A minha orientadora professora Dra. Igara Oliveira Lima pela oportunidade, contribuição e disponibilidade para a realização deste trabalho.

Aos demais professores da UFCG que contribuíram para minha formação, especialmente a professora Dra. Denise Domingos da Silva pela oportunidade de iniciar na área de iniciação científica e ao professor Dr. Fernando de Souza Oliveira pela orientação e disponibilidade nos anos de exercício das atividades de monitoria.

*Transformar o medo em respeito, o respeito em confiança. Descobri como é bom chegar, quando se tem paciência. E para se chegar, onde quer que seja, aprendi que não é preciso dominar a força, mas a razão. É preciso, antes de mais nada, querer.*

Cem dias entre céu e mar - Amyr Klink

## RESUMO

Os estrogênios são hormônios tradicionais femininos que controlam diferentes funções fisiológicas no corpo humano, estimulando o crescimento e diferenciação de células, o que caracteriza o sexo feminino e resulta na diferenciação existente entre os sexos, 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 fisiológico e como isto pode afetar manifestações de doenças autoimunes (Lúpus Eritematoso Sistêmico e Artrite Reumatoide) em pacientes. Foi realizado uma revisão narrativa da literatura nacional e internacional, incluídos artigos experimentais e de revisão publicados em diferentes periódicos durante 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 imune (células dendríticas, macrófagos, células natural *killer* e as diferentes sub populações de linfócitos) de forma a explicar muitas destas diferenças. Foram verificadas diferentes correlações existentes entre a fisiologia destes hormônios e as manifestações das diferentes doenças considerando seus efeitos em função da concentração quando disponíveis. Logo, este conhecimento detalhado do funcionamento fisiológico dos hormônios estrogênios sobre as células imunológicas é essencial para uma melhor compreensão do sistema imunológico e conseqüente entendimento de doenças de origem autoimune, 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, stimulating the growth and differentiation of cells, which characterizes females and results in the existing differentiation between the sexes, they are also related in the manifestations of disease. Thus, this study is aimed to review how estrogens act on the different immune system cells, controlling their physiological functioning and how this may affect manifestations of autoimmune diseases (Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis) in patients. A narrative review of national and international literature, including experimental and reviewed articles published in different journals ranging from 2000 to 2015 were analysed. We reviewed the differences in male and female immune system, and described the mechanisms by which estrogens act on different cells of the immune system (dendritic cells, macrophages, natural killer cells and different lymphocyte subpopulations) to explain many of these differences. Different correlations between these hormones and physiological manifestations of various diseases considering their effect as a function of concentration were observed when available. In this way, this detailed knowledge of the physiological functioning of estrogen hormones on immune cells is essential for a better understanding of the immune system and consequent understanding of autoimmune origin of diseases is central to the establishment of possible measures for control and prevention.

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

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Componentes estudados por influenciar nas diferenças sexuais existentes em doenças autoimunes.....	18
Figura 2 - Células imunológicas controladas por estrogênios.....	18
Figura 3 – Fisiologia dos receptores de hormônios estrogênicos.....	19
Figura 4 - Diferenciação de células dendríticas a partir de progenitor mieloide.....	21
Figura 5 - Potenciais mecanismos pelos quais os altos níveis de estrogênios agem de forma a reduzir as manifestações da AR.....	23
Figura 6 – Efeitos dos estrogênios sobre as células Th17.....	26
Figura 7 - Potenciais mecanismos pelos quais os estrogênios agem de forma a agravar as manifestações do LES. ....	29

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Efeitos dos estrogênios sobre as células dendríticas. ....	20
Quadro 2 - Efeitos dos estrogênios sobre os macrófagos. ....	22
Quadro 3 - Efeito dos estrogênios sobre as células NK. ....	24
Quadro 4 - Efeito dos estrogênios sobre os linfócitos Th1 e Th2. ....	25
Quadro 5 - Efeito dos estrogênios sobre os linfócitos Th17. ....	26
Quadro 6 - Efeito dos estrogênios sobre os linfócitos T regulatórios. ....	27
Quadro 7 - Efeito dos estrogênios sobre os linfócitos B. ....	28

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIMBOLOS

AR - Artrite Reumatoide

APC - Célula Apresentadora de Antígeno

Bcl-2 - *B-cell lymphoma 2* ou Linfoma de Células B 2

CDs - Células Dendríticas

DES - Dietilestilbestrol

ER- $\alpha$  - Receptor de Estrogênio Alfa

ER- $\beta$  - Receptor de Estrogênio Beta

E2 - Estradiol

ERE - Elemento de Resposta Estrogênica

FasL – Ligante Fas

GM-CSF - Fator Estimulador de Colônias de Macrófagos e Granulócitos

GPER – Receptor de Estrogênio Acoplado a Proteína G

IRF - Fator Regulador de Interferon

IL - Interleucina

Ig - Imunoglobulina

IFN - Interferon

LES - Lúpus Eritematoso Sistêmico

MCM - *Minichromosome Maintenance* ou Proteínas de Manutenção de Minicromossomo

NK - Natural *killer*

TCR - Receptor de Célula T

Th - T *helper*

TNF - Fator de Necrose Tumoral

T reg - Linfócito T Regulatório

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	OBJETIVOS.....	14
2.1	Geral .....	14
2.2	Específicos.....	14
3	METODOLOGIA.....	15
3.1	Estratégias de Busca .....	15
3.2	CrITÉrios de Seleção .....	15
4	REVISÃO DA LITERATURA .....	16
4.1	Sistema ImunolÓgico Feminino e Masculino .....	16
4.1.1	Imunidade Inata .....	16
4.1.2	Imunidade Adaptativa.....	16
4.2	Controle FisiolÓgico dos Estrogênios sobre o Sistema Imune .....	18
4.2.1	CÉlulas DendrÍticas.....	20
4.2.2	Macrófagos .....	22
4.2.3	CÉlulas Natural <i>Killer</i> .....	23
4.2.4	LinfÓcitos T CD4+ .....	24
4.2.4.1	T <i>helper</i> 1 e T <i>helper</i> 2 .....	24
4.2.4.2	T <i>helper</i> 17 .....	25
4.2.4.3	LinfÓcitos T RegulatÓrios.....	27
4.2.5	LinfÓcitos B .....	28
4.3	Estrogênios na Patogênese de Doenças Autoimunes .....	30
5	CONCLUSÕES .....	32
	REFERÊNCIAS .....	33

## 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. Isso ocorre através de uma imunidade inata não específica, ou adaptativa específica, que age por coordenar uma resposta que resulta na eliminação do agente estranho (CRUVINEL et al., 2010; BOUMAN; HEINEMAN; FAAS, 2005).

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). Isso gera nas mulheres uma resposta imune mais reativa e conseqüentemente 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 (FISH, 2008; WHITACRE, 2001; NGO; STEYN; MCCOMBE, 2014; ANDERSSON et al., 2015). 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 de sexo no sistema imunológico têm sido relacionada a vários fatores, entre eles as características hormonais existentes, onde se destaca os estrogênios como um dos componentes mais estudados como 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, 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 ocorre via receptores alfa (ER- $\alpha$ ) e beta (ER- $\beta$ ) (BOUMAN; HEINEMAN; FAAS, 2005; NGO; STEYN; MCCOMBE, 2014; PAPENFUSS, 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 e a incidência de doenças autoimunes ocorrerem principalmente durante o período reprodutivo fortalecem a ideia deste controle, pois durante estes períodos ocorrem mudanças nas manifestações de doenças (NGO; STEYN; MCCOMBE, 2014; GUÉRY, 2012), como o lúpus eritematoso sistêmico (LES) e a síndrome de Sjögren são exacerbadas em períodos de elevados níveis de estrogênio, enquanto doenças como a esclerose múltipla (EM) e a artrite reumatoide (AR) ocorre redução no processo inflamatório (GUÉRY, 2012).

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Geral

- Realizar uma revisão de literatura sobre a influência dos estrogênios na resposta imunológica inata e adaptativa.

### 2.2 Específicos

- Analisar as diferenças entre a resposta imunológica em homens e mulheres;
- Identificar as principais alterações nas células imunológicas mediada por estes hormônios;
- Analisar possíveis relações entre o metabolismo dos estrogênios e manifestações de doenças autoimunes.

### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 Estratégias de Busca

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

Para a busca dos artigos foram utilizadas os seguintes buscadores e bases eletrônicas de dados: Biblioteca virtual em Saúde (BIREME), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), *Science Direct* 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.

#### 3.2 Critérios de Seleção

Os critérios de inclusão para os estudos encontrados foram que estivessem sido publicado nos idiomas português, inglês e espanhol, apresentassem dados pertinentes à temática abordada, 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). Os trabalhos foram publicados nos últimos 15 anos, compreendendo entre 2000 e 2015.

Foram selecionadas 2 (duas) doenças autoimunes para correlações entre metabolismo de estrogênios e suas manifestações clínicas, foram elas: lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide, por conter mais evidências da relação com metabolismo hormonal.

## 4 REVISÃO DA LITERATURA

### 4.1 Sistema Imunológico Feminino e Masculino

#### 4.1.1 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. Esta linha de defesa é constituída por barreiras físicas, químicas e biológicas, células especializadas e moléculas solúveis. As principais células responsáveis por estas ações incluem macrófagos, células dendríticas, granulócitos (neutrófilos, eosinófilos e basófilos) e células natural *killer* (NK) que desencadeiam uma resposta rápida, de curta duração, independente de contato prévio, que age para destruir estruturas de ocorrência ubíqua em micro-organismos, mas que não estão presentes em humanos, sem gerar memória imunológica (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 apresenta 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- $\alpha$ ) produzidas normalmente por monócitos e macrófagos (GHAZEERI; ABDULLAH; ABBAS, 2011).

#### 4.1.2 Imunidade Adaptativa

Diferentemente da imunidade inata, a resposta imune adaptativa ocorre via ativação de células especializadas, os linfócitos e de moléculas solúveis produzidas por eles, os anticorpos. Esta resposta é caracterizada pela especificidade, onde ocorre distinção entre as diferentes moléculas, diversidade de reconhecimento, geração de memória imunológica, ocorre de forma autolimitada e possui capacidade de autotolerância. Células apresentadoras de antígenos (APC), especialmente as células dendríticas, intermediam ações essenciais no início desta resposta, por fagocitarem e apresentarem antígenos aos linfócitos para o início da ação (CRUVINEL et al., 2010).

Os linfócitos são divididos em duas categorias distintas, os do tipo T e os do tipo B. Linfócitos T são produzidos na medula óssea e amadurecem no timo, onde apenas as células que reagem com antígenos estranhos são mantidas enquanto ocorre regulação positiva e

negativa para eliminação de populações autorreativas. Os linfócitos B, por outro lado, são os mediadores da resposta imune humoral, e a sua produção e maturação ocorre na medula óssea no adulto (GHAZEERI; ABDULLAH; ABBAS, 2011).

Os linfócitos T e B representam cerca de 30% dos glóbulos brancos no sangue periférico, dos quais 85-90% destes são de linfócitos T. Os linfócitos T são ainda divididos em auxiliares CD4+ e citotóxicos CD8+. Estas células apresentam diferentes perfis de ação para eliminação do agente estranho, enquanto as células CD8+ produzem citocinas e pode matar diretamente células infectadas, as células CD4+ produzem citocinas que interagem e ajudam outras células do sistema imunológico. As células T CD4+ também são compostos de auxiliar T *helper* 1 (Th1) e T *helper* 2 (Th2), com base no perfil de citocinas liberado. Citocinas Th1 incluem interferon (IFN) e interleucina (IL-2), que geralmente desencadeiam as respostas imunes celulares. Citocinas Th2 incluem IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 e IL-13, e estas medeiam as respostas imunitárias humorais. Os linfócitos B constituem de 5-15% dos linfócitos do sangue e são mediadores de resposta humoral. Após serem ativados por células CD4+ tornam-se ativos e secretam anticorpos (GHAZEERI; ABDULLAH; ABBAS, 2011; MESQUITA JÚNIOR 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 (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 (NGO; STEYN; MCCOMBE, 2014; GHAZEERI; ABDULLAH; ABBAS, 2011; BHATIA; SEKHON; KAUR, 2014).

Múltiplos fatores tem sido estudados por serem responsáveis por estas diferenças, que resultam também em variações nas manifestações de doenças, como as de origem autoimune. Acredita-se que estes diferentes componentes influenciem para a susceptibilidade a estas doenças, como representado na figura 1, 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 (GHAZEERI; ABDULLAH; ABBAS, 2011; NGO; STEYN; MCCOMBE, 2014; BHATIA; SEKHON; KAUR, 2014).

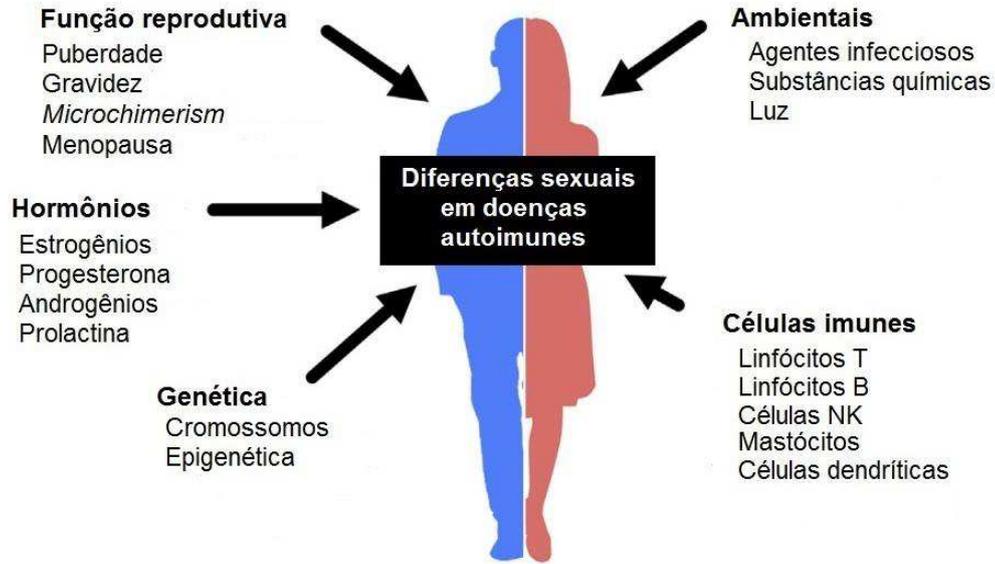


Figura 1 - Componentes estudados por influenciar nas diferenças sexuais existentes em doenças autoimunes.

Fonte: NGO; STEYN; MCCOMBE, 2014.

#### 4.2 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 (PENNELL; GALLIGAN; FISH, 2012; BHATIA; SEKHON; KAUR, 2014; BOUMAN; HEINEMAN; FAAS, 2005). A figura 2 ilustra diferentes células do sistema imunológico que são controladas por estes hormônios.

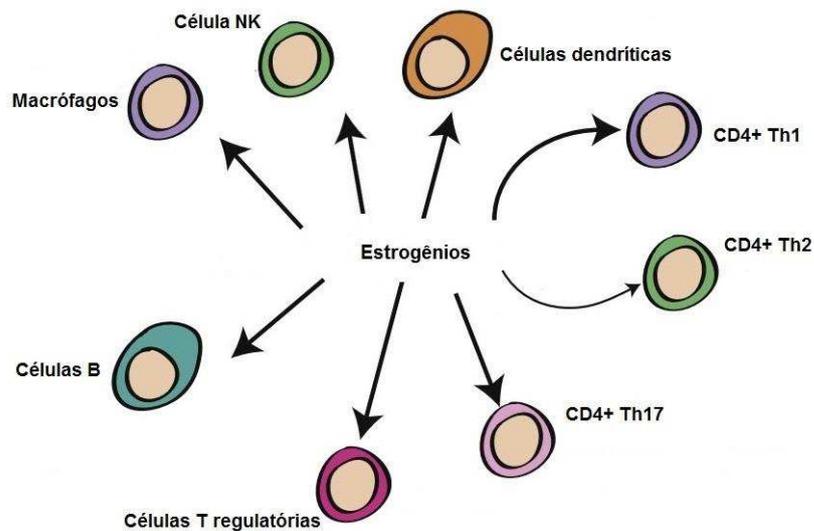


Figura 2 - Células imunológicas controladas por estrogênios.

Fonte: Adaptado de PENNELL; GALLIGAN; FISH, 2012.

Os hormônios sexuais do sistema reprodutivo são um dos principais fatores que regulam o sistema imunológico 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 ER- $\alpha$  e ER- $\beta$ , 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 e ligam-se a elementos de resposta estrogênica (ERE) em regiões promotoras, controlando a transcrição gênica (PENNELL; GALLIGAN; FISH, 2012; NGO; STEYN; MCCOMBE, 2014; KOVATS, 2015). 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 acoplados a proteína G (GPER) e ativação de proteínas quinases que podem exercer efeitos independentes das vias de transcrição e síntese de proteínas (Figura 3) (PIERDOMINICI; ORTONA, 2013; PINAUD; TREMERE, 2012).

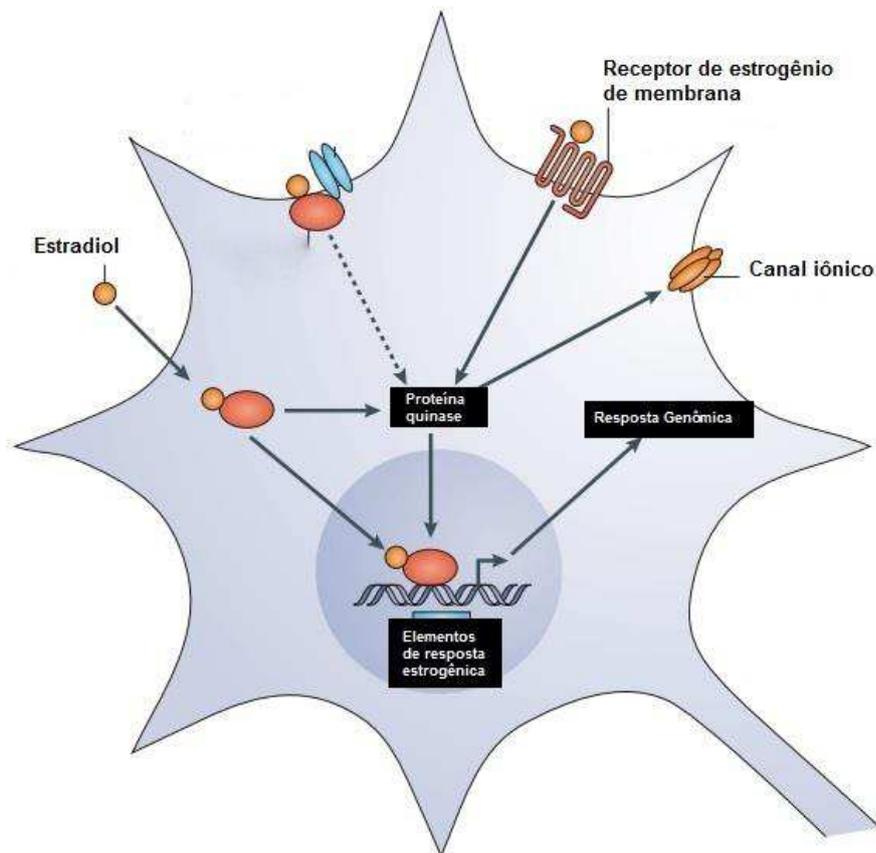


Figura 3 – Fisiologia dos receptores de hormônios estrogênicos.

Fonte: PINAUD; TREMERE, 2012.

As diferenças no perfil hormonal são importantes responsáveis por diferenças na resposta imune entre homens e mulheres. No sexo masculino a testosterona é o principal hormônio sexual e se mantém em níveis equilibrados da puberdade até os 60 anos em média, nas mulheres os efeitos ocorrem através dos estrogênios e progesterona que possuem variações periódicas mensais e durante a gravidez (BHATIA; SEKHON; KAUR, 2014). Devido nas diferentes fases hormonais da vida feminina ocorrem alterações nas manifestações de doenças autoimunes e a incidência destas doenças surgirem principalmente durante o período reprodutivo, 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 (NGO; STEYN; MCCOMBE, 2014; GUÉRY, 2012).

#### 4.2.1 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 (KOVATS, 2012; CRUVINEL et al., 2010). 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- $\alpha$ e ER- $\beta$	Fisiológicas (Não grávidas)	Aumenta a diferenciação de CDs a partir de percursores da medula óssea	Testes realizados em Camundongos	SIRACUSA et al., 2008;
Receptor ER- $\alpha$	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;

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) não grávidas (*estrus cycle*) (KOVATS; CARRERAS, 2008).

SIRACUSA et al., (2008) e LI et al., (2009) com experimentos em camundongos, verificaram que E2 em concentrações fisiológicas (camundongos não grávidas) estimula aumento de moléculas co-estimulatórias (CD40 e CD86) e secreção de citocinas (IFN- $\alpha$ ). KOVATS (2012) relata a confirmação destas ações, citando que os efeitos ocorrem via receptor ER- $\alpha$ . O mecanismo para estas ações está ilustrado na Figura 4.

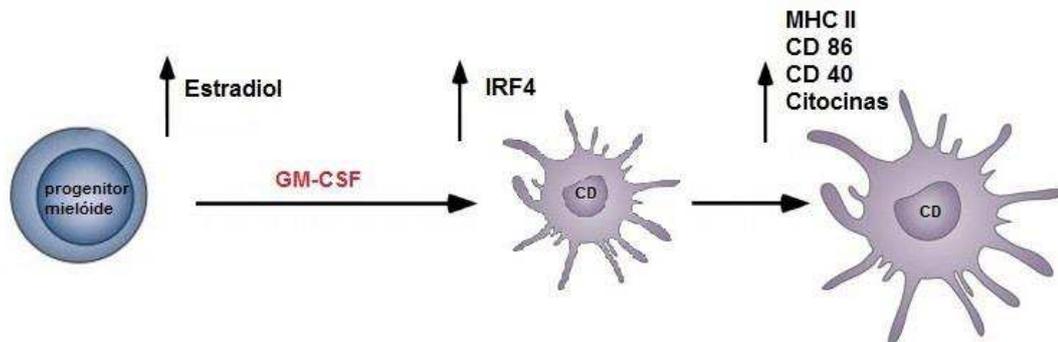


Figura 4 - Diferenciação de células dendríticas a partir de progenitor mielóide.

Fonte: Adaptado de KOVATS, 2012 e HUGHES; CHOUBEY, 2014.

A importância do estudo nas CDs ocorre pelo seu efeito inicial na resposta imune. As células dendríticas apresentam antígenos aos linfócitos Th *naive* 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- $\alpha$  é uma citocina conhecida por estar envolvido 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 que liberada por CDs podem agir diretamente em linfócitos B estimulando a secreção de anticorpos (LI et al., 2009; CRUVINEL et al., 2010). Além disso, a capacidade de secreção de anticorpos é diminuída por estas células após administração de anti IFN- $\alpha$ , confirmando sua importância na patogênese da doença (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).

O principal desafio da imunologia atualmente está em manipular este comportamento das CDs de maneira eficaz, o que pode ser uma importante alternativa terapêutica em diferentes enfermidades (SOUZA et al., 2010).

#### 4.2.2 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- $\alpha$  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 $\alpha$	Fisiológicas (Não grávidas)	Aumento de IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$	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

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- $\alpha$  por macrófagos quando ocorre um contato de forma crônica (4 semanas) 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 liberação 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). A figura 5 ilustra o potencial mecanismo pelos quais esses efeitos ocorrem na AR de forma a melhorar o quadro da doença durante este período.

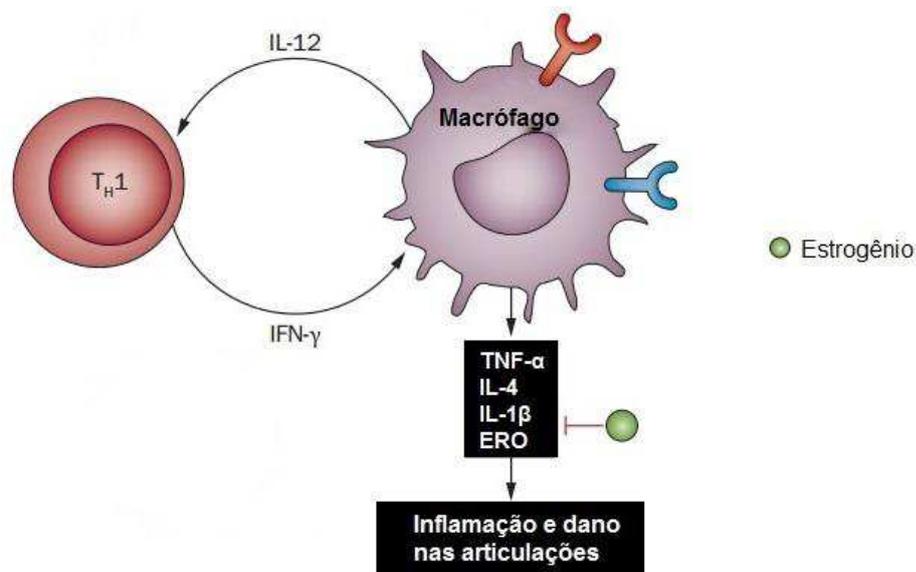


Figura 5 - Potenciais mecanismos pelos quais os altos níveis de estrogênios agem de forma a reduzir as manifestações da AR

Fonte: Adaptado de HUGHES; CHOUBEY, 2014.

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).

#### 4.2.3 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.

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.

#### 4.2.4 Linfócitos T CD4+

##### 4.2.4.1 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+ Th2	Elevadas (Gravidez)	Aumento de IL-4	-	PERNIS, 2007
CD4+ Th1	Fisiológicas (Ciclo menstrual)	Aumento de IFN- $\gamma$	-	PERNIS, 2007

Em altas concentrações os estrogênios estimulam a resposta imune CD4+ Th2 por provocar aumento de IL-4, enquanto baixas concentrações promovem uma resposta CD4+ Th1 pelo aumento dos níveis de interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) (PENNELL; GALLIGAN; FISH, 2012). A elevação nos níveis de IFN- $\gamma$  está associado ao aumento na transcrição do fator regulador de interferon-1 (IRF1) e, este interferon atua regulando negativamente a produção de IL-4 pela inibição da expressão de seu gene (FISH, 2008).

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 (PERNIS, 2007; FISH, 2008; GHAZEERI; ABDULLAH; ABBAS, 2011; WHITACRE, 2001; PENNELL; GALLIGAN; FISH, 2012) 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 (GUÉRY, 2012; FISH, 2008; WHITACRE, 2001; MESQUITA JÚNIOR et al., 2010). Coincidentemente, após o parto quando ocorrem diminuição no 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 atua reforçando a produção de anticorpos, e possivelmente, exacerbando a progressão da doença (WHITACRE, 2001, PERNIS, 2007).

#### 4.2.4.2 T helper 17

As células Th17 são um novo tipo de células Th efetoras envolvidas na regulação do sistema imunológico para eliminação de patógenos extracelulares (HAN et al., 2015). Todavia,

quando desreguladas estão relacionadas ao surgimento de doenças autoimunes (PERNIS, 2009; GARRETT-SINHA; JOHN; GAFFEN, 2008; LUBBERTS, 2008).

Quadro 5 - Efeito dos estrogênios sobre os linfócitos Th17.

Alvo	Concentração de estrogênio	Mecanismo	Modelo utilizado	Referência
Receptor ER- $\alpha$	Muito baixas ( <i>diestrus cycle</i> )	Redução do número de células Th17	Teste realizado em Camundongos	ANDERSSON et al., 2015

Estudos recentes suportam que a desregulação na produção de IL-17 e IL-21 por células Th17 podem participar na patogênese da AR e LES. Tem sido demonstrado que na AR, linfócitos Th17 através da produção de IL-17 são responsáveis pela produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$  e IL-1 que estimulariam na sinovia a ativação de osteoclastos e reabsorção óssea (Figura 6), além de efeitos sistêmico via produção de IL-21 aumentaria auto anticorpos IgG relacionados a inflamações sistêmicas (PERNIS, 2009).

Modelos *in vivo* de artrite reumatoide (artrite induzida por colágeno) foi verificado que após administração de E2 houve redução na gravidade da doença com menos células Th17 e neutrófilos nas articulações o que reduz o processo inflamatório e erosões articulares (Figura 6) (ANDERSSON et al., 2015).

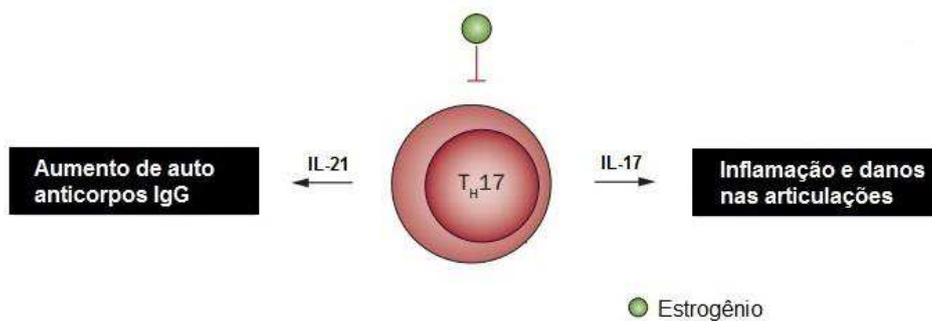


Figura 6 – efeitos dos estrogênios sobre as células Th17.

Fonte: Adaptado de HUGHES; CHOUBEY, 2014 e PERNIS, 2007.

No LES o papel das células Th17 ainda são investigados (HAN et al., 2015), estudos em camundongos deficientes de IL-17 torna-os incapazes de desenvolver LES o que reforça a contribuição desta interleucina na patogênese da doença, todavia alterações nos níveis de IL-17 e presença de Th17 ainda não foi confirmada em estudos envolvendo um número maior de amostras (AMARILYO et al., 2014; HAN et al., 2015).

#### 4.2.4.3 Linfócitos T Regulatórios

Os linfócitos T regulatórios constituem um subtipo de células T CD4+ com importante função imunomoduladora, que incluem a manutenção da autotolerância pelo controle de células autorreativas, o que as torna alvos para aplicação no tratamento de doenças autoimunes (PENNELL; GALLIGAN; FISH, 2012; MESQUITA JÚNIOR et al., 2010). O quadro 6 resume os efeitos conhecidos dos estrogênios sobre estas células.

Quadro 6 - Efeito dos estrogênios sobre os linfócitos T regulatórios.

<b>Alvo</b>	<b>Concentração de estrogênio</b>	<b>Mecanismo</b>	<b>Modelo utilizado</b>	<b>Referência</b>
-	Elevadas (Gravidez)	Aumento do número de células T reg	Testes realizados em Camundongos	POLANCZYK et al., 2004; HUGHES; CHOUBEY, 2014

Estudos tem relatado que os estrogênios afetam o número de linfócitos T regs, provocando uma expansão de células através de testes em camundongos utilizando concentrações de estrogênio elevadas (semelhantes a gravidez) (POLANCZYK et al., 2004; HUGHES; CHOUBEY, 2014).

Em humanos é conhecido que no início da AR os pacientes apresentam uma diminuição do número de T regs, ao passo que pacientes com a doença controlada apresentam-se em número equilibrado (LAWSON et al., 2006; PENNELL; GALLIGAN; FISH, 2012). Em camundongos e humanos é conhecido que durante o período de gravidez, ocorre um aumento de T regs que agem na proteção do feto em desenvolvimento contra ataques do sistema imunológico (POLESE et al., 2014; MJOSBERG et al., 2010; HUGHES; CHOUBEY, 2014). Desta forma, acredita-se que durante este período, o aumento destas células poderia atuar também suprimindo a inflamação sinovial e melhorando o quadro de AR, observado durante a gravidez em humanos (HUGHES; CHOUBEY, 2014).

Esta ideia é sustentada por trabalhos realizados por MUNOZ-SUANO et al. (2012) onde em que após transferência de células T regs para modelos utilizando camundongos foram observadas melhora no quadro de AR e menor incidência se comparado aos camundongos que não receberam T regs e estudos de KOMATSU et al. (2014) em que a dessensibilização de linfócitos T regs estão associados a inflamação persistente nas articulações.

O estrogênio agiria pelo mecanismo supracitado, aumentando o número de linfócitos T reg que por sua vez diminuem a inflamação sinovial por reduzir a atividade de macrófagos e linfócitos Th1 envolvidos no quadro inflamatório da AR (HUGHES; CHOUBEY, 2014).

#### 4.2.5 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. Defeitos no desenvolvimento e função destas células levam a autoimunidade, câncer, imunodeficiências e alergia (PIEPER, 2013). Os estrogênios podem modificar o desenvolvimento, a sobrevivência, a expansão e maturação destas células via ER- $\alpha$  e ER- $\beta$  (GRIMALDI, MICHAEL, DIAMOND, 2001; PENNELL; GALLIGAN; FISH, 2012). O quadro 7 resume as principais alterações conhecidas provocadas nos linfócitos B mediadas por estes hormônios.

Quadro 7 - 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.
-	$10^{-12}$ mol/L a $10^{-7}$ mol/L	Possivelmente pelo aumento de bcl-2	Testes realizados <i>in vitro</i>	HUGHES; CHOUBEY, 2014; FU et al., 2011

YAN; WANG; DIAMOND, (2012) verificaram que E2 exerce efeitos sobre a tolerância de células B. Este processo ocorre na medula óssea 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 semelhantes as encontradas em camundongos não grávidas, ocorre uma diminuição de IL-6, esta interleucina é 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 envolvido 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 (YAN; WANG; DIAMOND, 2012; MESQUITA JÚNIOR et al., 2010).

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. Foram verificados:

- Diminuição na expressão de CD80;
- Aumento na produção de anticorpos IgG (Figura 7);
- Proteção contra apoptose.

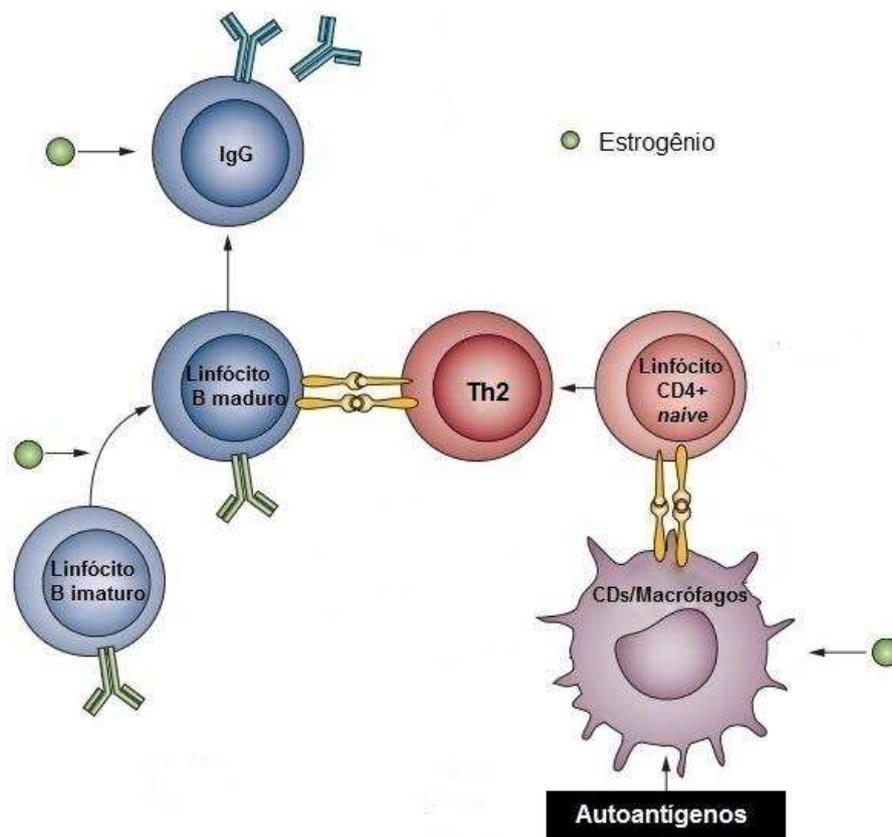


Figura 7 - Potenciais mecanismos pelos quais os estrogênios agem de forma a agravar as manifestações do LES.

Fonte: Adaptado de HUGHES; CHOUBEY, 2014.

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 (MESQUITA JÚNIOR et al., 2010; FU et al., 2011). Embora, foram 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 7) (FU et al., 2011).

HUGHES; CHOUBEY, (2014) ilustram (Figura 7) os diferentes alvos de ação dos estrogênios envolvidos que podem explicar o agravamento nas manifestações observadas no LES. Os mecanismos consistem em atuação destes hormônios sobre a maturação celular (YAN; WANG; DIAMOND, 2012), e após as células se tornarem maduras atuam estimulando a secreção de anticorpos (FU et al., 2011). Além disso os estrogênios atuam sobre células dendríticas e macrófagos que são iniciais na resposta imune e resulta em efeitos sobre linfócitos B e nas manifestações da doença (HUGHES; 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) (HUGHES; CHOUBEY, 2014; SOUZA et al., 2010; FU et al., 2011).

#### 4.3 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 sintéticos (xenoestrogênios). Compostos destas classes podem ser encontrados em alimentos, pesticidas e produtos químicos industriais. 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 e exercer potentes efeitos sobre a imunidade (NGO; STEYN; MCCOMBE, 2014; PIERDOMINICI; ORTONA, 2013; CHIGHIZOLA; MERONI, 2012).

Estrogênios exógenos devido sua similaridade aos hormônios fisiológicos têm a capacidade de ligar a receptores nucleares destes hormônios e alterar o atividade dos elementos de resposta de genes e efeito genômico (NGO; STEYN; MCCOMBE, 2014; PIERDOMINICI; ORTONA, 2013; CHIGHIZOLA; MERONI, 2012). Acredita-se em um efeito sinérgico/aditivo entre os estrogênios de diferentes fontes, conhecidos por controlar o sistema imune (CHIGHIZOLA; MERONI, 2012). NGO; STEYN; 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).

A situação mais evidente entre uso de compostos exógenos estrogênios e doenças autoimunes vem do uso de dietilestilbestrol (DES). DES é um estrogênio sintético, utilizado entre 1948 e 1971 para reduzir o risco de complicações da gravidez, para ajudar com a lactação pós-parto e para o tratamento sintomas pós-menopausa. Os estudos em animais mostraram que o DES tem um efeito profundo sobre a resposta imune, onde fêmeas de camundongos após exposição ao DES tiveram desenvolvimento de doenças autoimunes com incidência baixa. Por outro lado, a incidência na AR em mulheres expostas ao DES com idades abaixo de 45 anos não seguiu o perfil observado em animais (NGO; STEYN; MCCOMBE, 2014; CHIGHIZOLA; MERONI, 2012).

Assim, embora estudos em animais demonstram um risco significativo para a autoimunidade após a exposição DES, os dados de seres humanos fornecem pouco apoio para uma associação entre o desenvolvimento de uma doença autoimune e exposição ao DES. Este caso importante destaca a necessidade de rigorosa avaliação e validação cuidadosa de incidência autoimune, após a exposição estrogênio exógeno. Isso é de importância considerável para o estudo com outras terapias mediadas por estrogênio pode efetivamente afetar complicações em doenças autoimunes (NGO; STEYN; MCCOMBE, 2014).

## 5 CONCLUSÕES

- Os estrogênios exercem um fino e complexo controle sobre o sistema imunológico provocando variadas ações em função da concentração, especialmente via receptores ER- $\alpha$ ;
- O controle exercido pelos estrogênios podem explicar muitas das diferenças existentes entre os sexos no funcionamento do sistema imune;
- Foi conhecido que estes hormônios atuam, em resumo, estimulando células dendríticas, linfócitos T reg, linfócitos B. Por outro lado, reduzem o número de linfócitos Th17 e atividade de células NK, e apresentam efeitos contrários dependendo da concentração em linfócitos T CD4+ Th1 e Th2 e macrófagos.
- O estudo mostrou 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 T reg e Th2.
- No LES o estudo mostrou que altas concentrações agravam a doença por favorecer resposta Th2 e baixas concentrações estimulam células dendríticas e linfócitos B. Em baixas concentrações pode ser benéfico por reduzir respostas Th2.
- A pesquisa possibilitou a explicação de mecanismos pelos quais os hormônios atuam no sistema imunológico, o que é fundamental para o desenvolvimento de possíveis medidas de tratamento;
- Novos estudos devem ser direcionados para identificação de fatores que possam afetar esse controle fisiológico exercido pelos estrogênios de forma a quebrar a homeostasia corporal podendo estar envolvido na patogênese e/ou agravamento de doenças autoimunes.

## REFERÊNCIAS

- AMARILYO, G.; LOURENÇO, E.V.; SHI, F.D.; LA CAVA, A. IL-17 promotes murine lupus. **Journal of Immunology**, v. 193, n. 8, p. 540-543. Jul. 2014.
- 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.; 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.. 17 $\beta$ -Estradiol promotes TLR4-triggered proinflammatory mediator production through direct estrogen receptor  $\alpha$  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.

GARRETT-SINHA, L.A.; JOHN, S.; GAFFEN, S.L. IL-17 and the Th17 lineage in systemic lupus erythematosus. **Current opinion rheumatology**, v. 20, n. 05, p. 519 -525. Sep. 2008.

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.

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

HAN, L.; YANG, J.; WANG, X.; LI, D.; LV, L. Th17 Cells in autoimmune diseases. **Frontiers of Medicine**, v. 09, n. 01, p. 10-19. Mar. 2015.

HAO, S.; ZHAO, J.; ZHOU, J.; ZHAO, S.; HU, Y.; HOU, Y. Modulation of 17 $\beta$ -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.

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.

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.

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.

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.

LAWSON, C.A.; BROWN, A.K.; BEJARANO, V.; DOUGLAS, S.H.; BURGOYME, C. H.; GREENSTEIN, A.S.; BOYLSTON, A.W.; EMERGY, P.; PONCHEL, F.; ISAACS, J. D. Early rheumatoid arthritis is associated with a deficit in the CD4+ CD25 high regulatory T cell population in peripheral blood. **Rheumatology**, v. 175, n. 10, p. 6570-6579. Nov. 2006.

LI, X.; XU, Y.; MA, L.; SUN, L.; FU, G.; HOU, Y. 17 $\beta$ -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.

LUBBERTS, E. IL-17/Th17 targeting: on road to prevent chronic destructive arthritis. **Cytokine**, v. 41, n. 02, p. 84-91. Feb. 2008.

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.

MJOSBERG, J.; BERG, G.; JENMALM, M.C.; ERNERUDH, J. FOXP3+ regulatory T cells and T helper 1, T helper 2, and T helper 17 cells in human early pregnancy decidua. **Biology of Reproduction**, v. 82, n. 04, p. 698-705. Apr. 2010.

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. Th17 cells in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. **Journal of internal medicine**, v. 265, n. 06, p. 644-652. Jun. 2009.

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.

PIPER; 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.

POLANCZYK, M.; CARSON, B.D.; SUBRAMANIAN, S.; AFENTOULIS, M.; VANDENBARK, A.A.; ZIEGLER, S.F.; OFFNER, H. Cutting edge: estrogen drives expansion of the CD4+CD25+ regulatory T cell compartment. **The Journal of Immunology**, v. 173, n. 04, p. 2227-2230. Aug. 2004.

POLESE, B.; GRIDELET, V.; ARAKLIOTI, E.; MARTENS, H.; D'HAUTERIVE, S.P.; GEENEN, V. The endocrine milieu and CD4 T-lymphocyte polarization during pregnancy. **Frontiers in endocrinology**, v.05, n. 106. Jul. 2014.

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 $\beta$ -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.

VANDENBARK, A.A.; OFFNER, H. The protective effect of 17beta-estradiol on experimental autoimmune encephalomyelitis is mediated through estrogen receptor-alpha. **American Journal of Pathology**, v. 163, n. 04, p. 1599–1605. Oct. 2003.

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.