



**Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica  
Mestrado Integrado em Medicina**

**INFLUÊNCIA DO GÉNERO NO DESENVOLVIMENTO DE  
DOENÇAS AUTOIMUNES**

Rita Daniela de Bastos Augusto

Orientador:  
Dr. Jorge Sousa Braga

Porto 2013



**Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica  
Mestrado Integrado em Medicina**

# **INFLUÊNCIA DO GÉNERO NO DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS AUTOIMUNES**

Rita Daniela de Bastos Augusto

6º Ano do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Morada: Praceta da Esperança, nº60

4430-395 Vila Nova de Gaia

ritardba@hotmail.com

Orientador:

Dr. Jorge Sousa Braga

Professor Convidado ICBAS-UP

Assistente Hospitalar Graduado em Ginecologia/ Obstetrícia do CHP| HGSA

Porto 2013

## Resumo

Estima-se que as doenças autoimunes afectem cerca de 8% da população a nível mundial. Verificou-se que a maioria destas ocorre preferencialmente em mulheres, comparativamente ao acometimento masculino. Na verdade, várias investigações já comprovaram que o sistema imunológico humano sofre de um dimorfismo sexual, exibindo diferentes respostas conforme se trate do género masculino ou feminino. As causas e os mecanismos que explicam esta preponderância feminina, têm sido alvo de múltiplos estudos que sugerem várias hipóteses explicativas.

A possível associação entre factores hormonais e a função imunitária tem sido analisada, sugerindo que os estrogénios favorecem a produção de anticorpos Th2 o que, por si só, aumenta o risco de disfunção do sistema imunitário. Outra via estudada, sugere que as mulheres estão geneticamente predispostas a sofrer danos no sistema imunitário, visto o cromossoma X poder conferir susceptibilidade para a quebra da tolerância imunitária. Recentemente foi acrescentada a proposta que defende que o microquimerismo materno-fetal persistente pode ter um papel essencial para o desenvolvimento de doenças autoimunes. Além de todos estes factores contribuintes, a exposição a vários tipos de antígenos, nomeadamente através de infecções, pode induzir reações cruzadas com antígenos próprios promovendo autoimunidade.

Conhecer as razões pelas quais o género feminino é tão profundamente afectado por este tipo de patologias levaria a depreender as vias principais da fisiopatologia destas, assim como abriria portas a novas terapêuticas que pudessem interferir nessas mesmas vias.

## Objectivo

Este artigo de revisão, pretende avaliar de forma crítica, a evidência científica atual acerca do conhecimento existente sobre os factores que predis põem a uma maior incidência de doenças autoimunes no género feminino.

## Palavras-chave

Sistema imunitário, Doenças autoimunes, Género, Hormonas sexuais, Cromossoma X, Microquimerismo materno-fetal.

## **Abstract**

It is estimated that autoimmune diseases affect about 8% of the population worldwide. It was verified that most of these occur mainly in women, when compared to men's involvement. In fact, several investigations have proved that the human immune system suffers from a sexual dimorphism, displaying different responses depending on whether it is male or female gender. The causes and mechanisms that explain this female preponderance have been the subject of multiple studies that suggest a number of explanatory hypotheses.

The possible association between hormonal factors and immune function has been examined, suggesting that estrogens promote Th2 antibody production which, by itself, increases the risk of immune system dysfunction. Another possibility studied, suggests that women are genetically predisposed to suffer damage to the immune system, because the X chromosome may confer susceptibility to the breaking of immune tolerance. Recently was added to the proposal that the persistent maternofetalmicrochimerism may have an essential role to the development of autoimmune diseases. In addition to all these factors, exposure to various types of antigens, including infections, can induce cross reactions with own antigens promoting autoimmunity.

Knowing the reasons why the feminine gender is so deeply affected by this type of diseases would lead to understand the main routes of the pathophysiology of these, as well as open doors to new therapeutics that could interfere in these same ways.

## **Objective**

This review aims to evaluate critically, current scientific evidence about the existing knowledge on the factors that predispose to a higher incidence of autoimmune diseases in females.

## **Keywords**

Immune system, Autoimmune diseases, Gender, Sex hormones, X chromosome, Microchimerism maternofetal.

## Índice de abreviaturas

- DAI:** Doenças Autoimunes
- LES:** Lúpus Eritematoso Sistémico
- SS:** Síndrome de Sjögren
- AR:** Artrite Reumatóide
- EM:** Esclerose Múltipla
- DII:** Doença Inflamatória Intestinal
- DM1:** Diabetes Mellitus tipo 1
- NK:** Natural Killer
- ER-  $\alpha$ :** Receptor do Estrogénio –  $\alpha$
- ER-  $\beta$ :** Receptor do Estrogénio –  $\beta$
- IL:** Interleucinas
- Yaa:** Aceleração autoimune ligada ao Y
- Tlr 7:** Toll-like receptor 7
- EBV:** Vírus Epstein-Barr
- EBNA-1:** Antígeno Nuclear 1 do Vírus Epstein-Barr
- FSH:** Hormona Foliculo-estimulante
- LH:** Hormona Luteínica

## Índice

<b>1. Introdução</b>	<b>7</b>
<b>2. Diferenças no sistema imunitário feminino e masculino</b>	<b>9</b>
<b>3. Influência das hormonas sexuais no sistema imunitário</b>	<b>9</b>
3.1. Estrogénio	10
3.2. Progesterona	14
3.3. Prolactina	14
<b>4. Influência genética/cromossómica</b>	<b>15</b>
4.1. Inativação do cromossoma X	15
4.2. Alterações na dosagem dos genes do cromossoma X	17
4.3. Papel do cromossoma Y	19
<b>5. Factores ambientais</b>	<b>20</b>
<b>6. Microquimerismo materno-fetal</b>	<b>23</b>
<b>7. Menopausa e autoimunidade</b>	<b>25</b>
<b>8. Conclusão</b>	<b>27</b>
<b>9. Bibliografia</b>	<b>29</b>

## 1. Introdução

As doenças autoimunes (DAI) formam um grupo complexo de condições que englobam variadas etiologias, características clínicas, idades, distribuição por géneros, geoepidemiologia, características genéticas e etnias. A etiologia de muitas destas patologias ainda permanece desconhecida.<sup>1</sup>

As DAI consistem em patologias crónicas de base inflamatória cuja fisiopatologia engloba distúrbios da imunidade humoral e celular, dependentes de factores genéticos, hormonais, psicológicos e ambientais.<sup>2</sup> O aspecto fulcral destas doenças centra-se na presença de autoanticorpos, ou células, cuja reacção contra o *self* é suficientemente significativa para criar patologia.<sup>3</sup>

A resposta imunitária é dividida em dois grupos: imunidade inata/natural e imunidade adquirida. Ambas as respostas incluem componentes humorais e celulares, sendo que estes últimos atuam diretamente na destruição de agentes invasores ou células afectadas e também segregam mediadores solúveis e citocinas, que regulam a atividade de ambas as respostas. A autoimunidade implica uma reatividade imunitária contra moléculas próprias que envolvem dano a auto-componentes ou auto-antígenos.

Estas patologias podem afectar praticamente qualquer órgão/sistema corporal incluindo o sistema endócrino, trato gastro-intestinal, coração, pele, rins, entre outros.<sup>4</sup>

As DAI afectam aproximadamente 8% da população mundial, manifestando-se 78% das vezes no sexo feminino.<sup>5</sup> Estima-se que as mulheres tenham um risco 2,7 vezes superior ao dos homens de adquirir uma DAI.<sup>6</sup>

A proporção de mulheres e homens que sofrem de uma DAI varia de acordo com o sistema afectado e consequente doença respectiva.

Ao mencionar Whitacre, Kivity e Ehrenfeld (2010)<sup>7</sup> referem que o *ratio* entre mulheres e homens no que concerne às DAI mais prevalentes, revela variações de 9:1 no Lúpus Sistémico Eritematoso (LES), doenças autoimunes da tiroide e Síndrome de Sjögren (SS) a uma prevalência feminina de 3:1 na Artrite Reumatoide (AR) e Esclerose Múltipla (EM). Nas Doenças Inflamatórias Intestinais e na Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), esta proporção é de 1:1. A Contrastar, a Espondiloartropatia, o Síndrome de Goodpasture e, possivelmente, o Síndrome de Guillian-Barré apresentam-se como mais frequentes nos homens.

Habitualmente, o início das DAI nas mulheres é observado na idade reprodutiva, enquanto que nos homens, estas manifestam-se mais tardiamente e estão associadas a mais complicações.<sup>6</sup>

Este predomínio feminino, no que toca às DAI, tem sido alvo de estudos nos últimos anos, contudo, as razões que o explicam ainda permanecem um mistério.<sup>7</sup>

Várias justificações para esta diferença entre homens e mulheres têm sido propostas e assentam principalmente no contributo de factores genéticos e hormonais (hormonas sexuais) como bases do predomínio das DAI no género feminino. Estas premissas mostraram-se lógicas, uma vez que as DAI parecem sofrer flutuações clínicas nos momentos em que grandes mudanças hormonais ocorrem como, por exemplo, na gravidez.<sup>6</sup>

Estudos epidemiológicos identificaram ainda outros possíveis factores que ajudam a explicar a diferença observada entre géneros. São eles o microquimerismo fetal, deleções nos cromossomas sexuais, inativação de genes no cromossoma X,<sup>8</sup> diferenças entre a função imunitária masculina e feminina e factores ambientais. Ainda assim, nenhuma destas hipóteses reuniu até ao momento suficientes evidências para ser concensualmente aceite.<sup>8</sup>

Esta revisão expõe uma discussão dos mecanismos que têm sido sugeridos para explicar a maior susceptibilidade das mulheres às DAI. A compreensão desses pressupostos permitirá perceber a fisiopatologia da autoimunidade e conseqüentemente abrirá portas ao aparecimento de tratamentos que possam modificar essas vias patogénicas, minorando assim a diferença sentida entre géneros.

## **2. Diferenças no sistema imunitário masculino e feminino**

Homens e mulheres parecem apresentar diferentes respostas imunológicas diante de diferentes situações. De acordo com Pelfrey<sup>9</sup>, referindo Olsen, foi demonstrado que o género feminino tem um maior desenvolvimento do timo, maior resistência à indução de tolerância em alguns modelos animais e uma rejeição mais pronunciada a aloenxertos. As mulheres têm níveis mais altos de imunoglobulinas, quando comparadas com os homens e têm igualmente uma elevação do ratio células T CD4/CD8 no sangue periférico.<sup>10</sup>

De acordo com Santoli, citado por Pelfrey<sup>9</sup>, as mulheres parecem ter uma redução da resposta citotóxica mediada por células natural killer (NK). O sistema imunitário feminino, quando ativado, tende a gerar uma resposta pró-inflamatória, dominada pelas células Th1.<sup>11</sup> A elevada capacidade da resposta imunológica nas fêmeas pode contribuir para a maior susceptibilidade das mulheres sofrerem de DAI.<sup>9</sup>

## **3. Influência das hormonas sexuais no sistema imunitário**

O predomínio das DAI entre as mulheres deu origem à premissa que defende que as hormonas sexuais têm um papel fulcral na regulação do sistema imunitário. As evidências que apoiam essa ideia incluem as mudanças na severidade de algumas patologias autoimunes em períodos de alterações hormonais, como a gravidez e fases do ciclo menstrual. Tem sido sugerido que os estrogénios estimulam a resposta imunitária, enquanto que os androgénios e a progesterona são supressores desse sistema.<sup>12</sup>

Apesar das variações individuais, as mulheres apresentam um fenótipo que tipicamente se caracteriza por ciclos de elevação de estrogénios e progesterona, níveis baixos de androgénios e altos da hormona de crescimento, e aumento da concentração de prolactina. A contrastar, existe o fenótipo masculino, no qual existem baixos níveis de estrogénios e prolactina, altos níveis de androgénios, níveis cíclicos de hormona de crescimento e baixas concentrações de prolactina.<sup>13</sup>

Várias investigações experimentais foram efetuadas a fim de se perceber qual o real papel das hormonas sexuais na predisposição feminina a DAI.

Foi demonstrado que os linfócitos B expressam tanto receptores para os androgénios como para os estrogénios, contudo os receptores para a progesterona não estão presentes nestas células (Tabela 1).<sup>7</sup> Os estrogénios podem ter um efeito prejudicial através da sua capacidade de diminuir a apoptose das células B, o que pode permitir a seleção de clones de células auto-reativas.<sup>7</sup>

Dentro da população de células T, apenas as CD8 possuem receptores de estrogénios, juntamente com os monócitos, neutrófilos e as células natural killer.<sup>7</sup> Existem evidências que apontam para o papel imunomodulador que as hormonas sexuais desempenham a nível do sistema imunitário. Foi descoberto que as células T aumentam a produção de citocinas (sobretudo IFN- $\gamma$ , IL-10 e IL-1), quando expostas a estrogénios *in vitro*.<sup>14</sup>

Segundo Lü e colaboradores<sup>15</sup>, as hormonas sexuais também demonstraram influenciar a secreção de imunoglobulinas e a regulação do número de células secretoras destas. Em fêmeas de macacos Rhesus, o número de células B secretoras de IgG e IgA no baço, nódulos linfáticos e monócitos periféricos, era controlado pelo ciclo menstrual. Enquanto que a administração de progesterona *in vitro* diminuiu o número dessas células, os estrogénios tiveram o efeito oposto.

	Estrogen receptors	Androgen receptors	Progesterone receptors
B cells	+	+	—
CD4 T cells	—	—	—
CD8 T cells	+	—	—
Monocytes	+	—	—
Neutrophils	+	—	—
NK cells	+	—	—
Macrophages	—	+	—

**Tabela 1.** Expressão de receptores de hormonas esteroides nas células do sistema imunitário de ratos.

Vários estudos sugeriram que durante a gravidez os linfócitos desenvolvem receptores para a progesterona.<sup>16</sup>

#### 4.1. Estrogénio

Os efeitos das hormonas sexuais na função imunitária foram primeiramente reportados ao papel do estrogénio na maturação e diferenciação dos linfócitos e na síntese de anticorpos e citocinas.<sup>10</sup> Posteriormente, estudos sobre as respostas imunitárias em indivíduos saudáveis concluíram que as hormonas sexuais são capazes de regular tanto o componente inato como o componente adaptativo da imunidade, assim como alterar o número e função das células apresentadoras de antigénios e regular a diferenciação das células dendríticas, através da produção de TGF- $\beta$ , que é regulada pelos estrogénios.<sup>16,17,18</sup>

Já foi estabelecido que as mulheres têm um sistema imunitário humoral e uma resposta imunitária celular mais marcados que os homens.<sup>6</sup> De acordo com Amadori, Quintero e colaboradores<sup>6</sup> referem que o género feminino apresenta um *ratio* CD4:CD8

maior, devido à presença de um maior número absoluto de linfócitos CD4 e um elevado número de anticorpos em circulação.

As razões para esta desigualdade residem no modo como as hormonas sexuais influenciam o sistema imunitário. Os androgénios favorecem o desenvolvimento da resposta Th1 e subsequente ativação dos linfócitos CD8, enquanto que os estrogénios parecem direcionar o sistema imunológico para a resposta Th2 que ativa os linfócitos B e permite uma maior produção de anticorpos.<sup>19,20</sup> A gravidez é um estado dominado pelos estrogénios e, por isso, nessa fase, ocorre uma resposta Th2 preponderante. A falha no estabelecimento de uma resposta Th2 vigorosa, tem sido associada a maior risco de perda fetal. Esse facto, sugere que mudanças no sistema imunitário durante a gravidez são essenciais para uma gestação normal.<sup>21</sup>

Para esta modulação do sistema imunitário ser possível, as hormonas sexuais devem ligar-se aos receptores expressos pelas células imunitárias.<sup>6</sup>

O estrogénio pode ligar-se a dois receptores hormonais intracelulares: o receptor de estrogénio- $\alpha$  (ER-  $\alpha$ ) e o receptor de estrogénio- $\beta$  (ER-  $\beta$ ). Com a ligação do estrogénio a estes receptores, é ativada a transcrição de factores que ligam a sequências específicas de DNA de genes alvos, o que promove alteração nas taxas de transcrição.<sup>22</sup> O mesmo estrogénio pode produzir efeitos finais diferentes mediante o tipo de receptor ao qual se liga. Um exemplo em concreto surge quando há uma expressão aumentada de ER- $\beta$  vs ER- $\alpha$ , em algumas condições inflamatórias, o que explica o efeito pró-inflamatório dos estrogénios.<sup>23</sup>

Um estudo recente efetuado por Nabih Abdou e colaboradores e referido por Cunningham<sup>24</sup> na sua revisão publicada em 2011, concluiu que a administração de agonistas dos ER- $\alpha$  a mulheres com LES, diminuiu a atividade da doença. Esta verificação vem de encontro com a premissa que a modulação do receptor- $\alpha$  pode ter benefícios a níveis clínicos.<sup>24</sup> Apesar destas recentes conclusões ainda são necessários mais estudos sobre os receptores de estrogénios e o seu impacto no sistema imunitário e DAI.

O papel dos estrogénios na autoimunidade é mais óbvio quando se analisa uma doença autoimune muito prevalente nas mulheres: o Lúpus Eritematoso Sistémico.<sup>18</sup> Vários factos suportam que a incidência de LES aumenta após a puberdade e diminui após a menopausa, sendo que as exacerbações desta patologia variam de acordo com a alternância dos níveis sanguíneos de estrogénio. Tanto os homens como as mulheres com LES têm uma concentração sanguínea mais elevada de estrogénios e níveis menores de androgénios quando comparados com a população normal.<sup>25</sup>

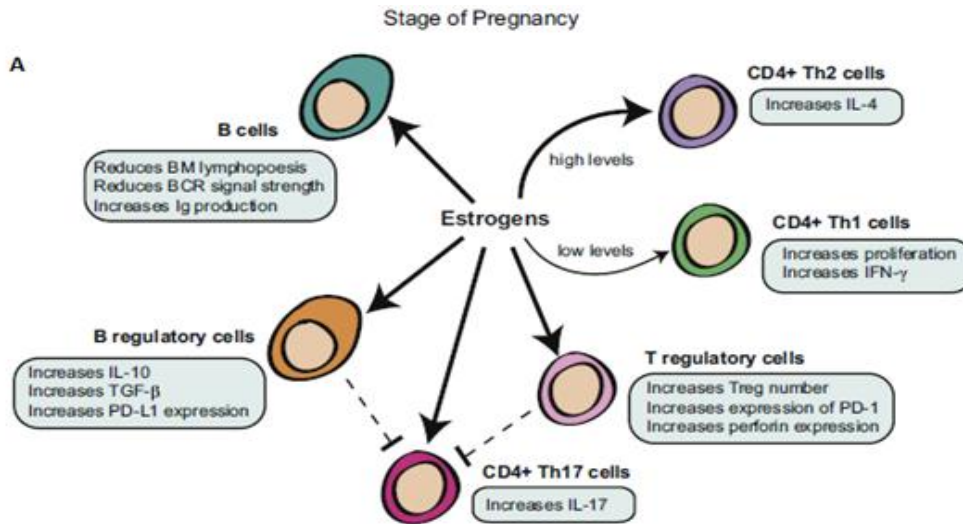
O impacto dos estrogénios no LES tem sido extensivamente estudado, não apenas em humanos mas também em ratos. Cunningham<sup>24</sup> refere os estudos iniciais

desenvolvidos por Talal, nos anos 70, numa população de ratos com lúpus, que indicaram que uma ooforectomia precoce resultaria numa supressão da doença, que poderia ser revertida com a administração suplementar exógena de estrogénio. A ooforectomia teria, no entanto, de ser efetuada antes da maturação sexual, de modo a que se obtivesse o efeito desejado. Os ratos machos não desenvolveram doença significativa, contudo, quando eram sujeitos a castração numa fase precoce de vida, e quando lhes eram administradas suplementações com estrogénio, a doença desenvolvia-se de modo semelhante à das fêmeas. Estas conclusões fazem crer que a chave da expressão do LES é o estrogénio.

Contrastando com o que tem sido referido até ao momento, existem patologias autoimunes onde os estrogénios têm um efeito supressor. No que concerne à hepatite autoimune, o pico da sua incidência ocorre nos períodos da vida da mulher em que os estrogénios circulam a menores concentrações, nomeadamente na fase pré-puberal e na fase pós-menopausa.<sup>26</sup>

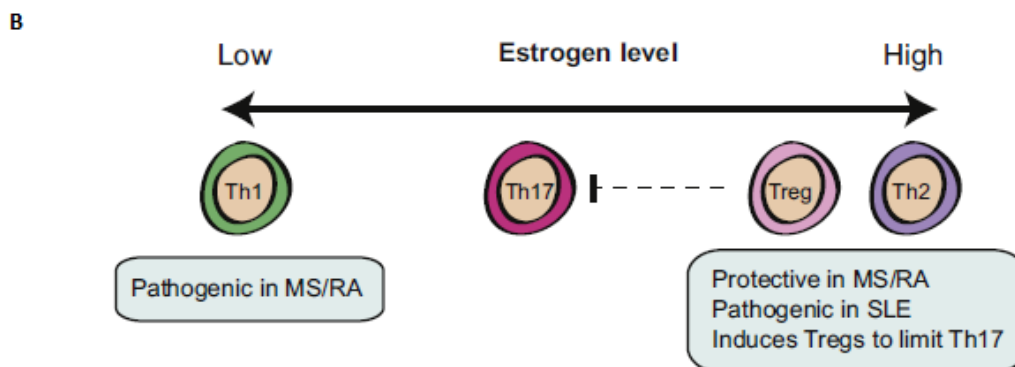
As alterações na severidade dos sintomas e sinais durante períodos hormonais distintos, também se revelam na Artrite Reumatoide. Contudo, nesta, está documentada a melhoria sintomática durante a gravidez, especialmente no terceiro trimestre, quando os níveis de progesterona e estrogénios são mais elevados. Apesar das hormonas sexuais terem várias implicações na patologia da AR, o seu papel parece muito menos fulcral para o desenvolvimento da doença e aparecimento de *flares*, comparativamente ao LES.<sup>27</sup>

Este fenómeno pode ser explicado pela mudança da resposta Th1/Th2 causada pelas hormonas, durante a gravidez. Nesta fase, as hormonas desencadeiam altos níveis de resposta Th2, o que pode suprimir a sintomatologia da AR, pois esta patologia é maioritariamente orientada pela resposta Th1. Em contraste, o LES é regulado por autoanticorpos que aumentam na presença de resposta Th2 predominante (Figura 1).<sup>11</sup>



**Figura 1. Influência do estrogénio na população de células imunes.**<sup>28</sup>

**A** – Níveis aumentados de estrogénios durante a gravidez, promovem uma resposta Th2 preferencial. Há o aumento de produção de imunoglobulinas por parte das células B através do aumento de IL-4. Baixas doses de estrogénios promovem uma resposta Th1 preferencial. Nesta via, há o aumento de INF- $\gamma$ , que estimula uma maior produção de células Th1. O estrogénio influencia positivamente as células T reguladoras, aumentando o seu número durante o ciclo menstrual. Há evidências que apoiam que o aumento da expressão da proteína de morte celular programada 1 (PD-1) e perforinas após a exposição a estrogénios, o que pode levar a reduções nos níveis das células Th17 (tracejado). Os estrogénios têm efeitos diretos no aumento da produção de IL-17 pelas células Th17. Adicionalmente, os estrogénios podem levar a maior produção TNF- $\beta$  e IL-10 pelas células B reguladoras, o que diminuirá os níveis de células Th17 (tracejado). Os estrogénios reduzem a linfopoiese na medula óssea, promovida pelas células B. De igual modo, reduzem os sinais produzidos por parte dos receptores das células B, o que leva a uma sobrevivência de células B auto-reativas e a uma produção aumentada de imunoglobulinas.



**B** - Altos níveis de estrogénios levam a uma maior resposta por parte das células Th2, pelo que há maior produção de imunoglobulinas, o que contribui para a patogénese do LES. Na AR e EM, concentrações elevadas de estrogénios provocam remissão da sintomatologia, o que pode estar associado a um aumento das funções das células T reguladoras. Baixos níveis de estrogénios levam a uma maior resposta Th1, o que potencialmente contribui para a exacerbação da sintomatologia da AR e EM.

## 4.2. Progesterona

A importância das hormonas sexuais nas DAI humanas tem sido estudada por inúmeros estudos desenvolvidos nos últimos anos. Muita atenção tem sido dada aos estrogénios e aos androgénios contudo, menos estudos têm colocado como objetivo a definição da função da progesterona, uma hormona com papel fulcral na gravidez, nestas patologias. Por esta razão, o papel imunomodulador da progesterona é pouco conhecido.<sup>29</sup>

Alguns estudos experimentais indicam que a progesterona e os progestativos sintéticos aumentam o risco de autoimunidade devido a diferentes vias, dependendo das suas concentrações e dos receptores aos quais se ligam. Esses receptores, intracelulares ou membranares, são expressos nos órgãos imunitários, células do sistema imunitário e/ou tecidos alvo de autoimunidade. Devido a esse mecanismo, a progesterona tem ações complexas, de um modo diferente dos estrogénios ou androgénios na inflamação, resposta adaptativa imunitária e autoimunidade.<sup>29</sup>

Segundo o estudo dirigido por Medeiros<sup>30</sup>, mulheres com LES demonstraram níveis séricos diminutos de progesterona durante a fase luteínica do ciclo menstrual, contudo não se sabe se essa característica precede a doença ou é consequência dela.

A baixas concentrações, a progesterona pode aumentar os níveis de INF- $\alpha$ , importante na fisiopatologia do LES. Comumente, os progestativos sintéticos podem ter efeitos opostos. Nas concentrações gestacionais, a progesterona suprime a atividade da AR e da EM através da inibição dos linfócitos Th1 e indução da produção de moléculas com propriedades anti-inflamatórias, devido à expressão linfocítica de receptores da progesterona, que promovem as respostas Th2.<sup>31</sup>

## 4.3. Prolactina

A prolactina é uma hormona peptídea secretada pela hipófise anterior e que está controlada de modo inibitório pela secreção de dopamina via hipotálamo. Os receptores da prolactina encontram-se à superfície da membrana celular, possuem domínios citoplasmáticos e estão distribuídos pelas células do sistema imunitário (monócitos, macrófagos, linfócitos T, linfócitos B, células NK, granulócitos e células epiteliais do timo).<sup>32,33</sup>

Enquanto que os estrogénios parecem exercer as suas funções no sistema imunitário ao suprimir a resposta imunitária celular e aumentar a resposta imunitária humoral, a prolactina aparece como uma estimuladora de ambas as respostas.<sup>13</sup> A

prolactina regula a função celular através da promoção da proliferação, diferenciação, angiogénese e proteção contra a apoptose e inflamação.<sup>34</sup>

A presença de hiperprolactinemia está descrita em várias patologias autoimunes multiorgânicas e órgão-específicas, entre elas o LES, a AR, o Síndrome de Sjögren e a tiroidite de Hashimoto.<sup>32</sup>

Tanto modelos animais como humanos demonstraram benefício com terapia com bromocriptina – análogo da dopamina - que inibe a secreção de prolactina. Desses resultados se infere que esta hormona desempenha um papel na fisiopatologia de DAI.<sup>35</sup>

Verificamos, por tudo isto, que os estrogénios e a prolactina são imunomoduladores que intervêm no processo de autoimunidade. No compartimento da célula B, essas hormonas são imunoestimuladores e afectam a maturação e seleção das células B autorreactivas e, conseqüentemente, a produção de anticorpos, tornando possível a maturação de células B autorreactivas secretoras de autoanticorpos que podem levar ao aparecimento clínico de DAI. A progesterona tem um efeito imunossupressor, a baixas concentrações.<sup>27</sup>

#### **4. Influência genética/cromossómica**

O papel dos cromossomas sexuais nas DAI tem sido alvo de investigações na passada década. Primeiramente, apareceram relacionados com o modelo do microquimerismo materno-fetal (referido adiante). Posteriormente, a autoimunidade começou a ser associada a padrões de inativação do cromossoma X e duplicações/monossomia desse mesmo cromossoma.<sup>36</sup> Deste modo, a diferença cromossómica entre o género feminino e o masculino pode desempenhar um papel importante na preponderância das DAI nas mulheres.

##### **5.1. Inativação do cromossoma X**

Ao contrário do que sucede com o cromossoma Y, o cromossoma X contém mais de 1000 genes essenciais para o desenvolvimento apropriado e viabilidade celular,<sup>6,16</sup> representando aproximadamente 5% do total de DNA nas células femininas<sup>7</sup>. As fêmeas têm dois cromossomas X pelo que têm uma dose dupla de genes ligados a este cromossoma. Para corrigir esta disparidade, desenvolveu-se um mecanismo compensatório – a inativação de um cromossoma X.<sup>6</sup>

A hipótese publicada por Lyon, em 1961, defende que a célula feminina, portadora de dois cromossomas X, irá sofrer inativação de um desses cromossomas, que será

transformado num corpúsculo de cromatina, ficando o cromossoma X que se mantém ativo responsável por providenciar a expressão dos genes ligados ao X.<sup>37</sup>

Este mecanismo é um processo complexo, de múltiplas fases, que se inicia na embriogénese. O centro de inativação do cromossoma X é constituído por um grande número de genes não codificantes e é o local de ação onde se inicia este fenómeno.<sup>38</sup> De acordo com a Lei de Lyon, a escolha do cromossoma X que vai sofrer inativação num estadio precoce da embriogénese é aleatória, pelo que em cada célula há 50% de probabilidade de inativação do cromossoma paterno ou materno.<sup>39</sup> Assim, este processo tem como resultado o mosaicismo feminino funcional para a ativação do cromossoma X.<sup>39,40</sup>

Uma vez escolhido o cromossoma X que irá ficar inativo numa célula, este fenómeno mantém-se estável e o mesmo cromossoma é inativado em todas as células descendentes. Uma inativação não aleatória do cromossoma X pode ser ocasionalmente encontrada em condições não patológicas, contudo, este evento pode ser secundário a mutações ligadas ao X que causam inativação preferencial do cromossoma mutado.<sup>38</sup>

O cromossoma X inativo (materno ou paterno) condensa-se numa estrutura compacta denominada corpúsculo de Barr, estando silenciado num estado estável. Na teoria, isso seria suficiente para manter uma expressão de genes do cromossoma X semelhante nas células masculinas e femininas.<sup>6</sup>

Atualmente sabe-se que sob condições fisiológicas o cromossoma X só é parcialmente inativado e cerca de 10-15% dos genes são expressos em ambos os cromossomas nas células femininas.<sup>16,20</sup>

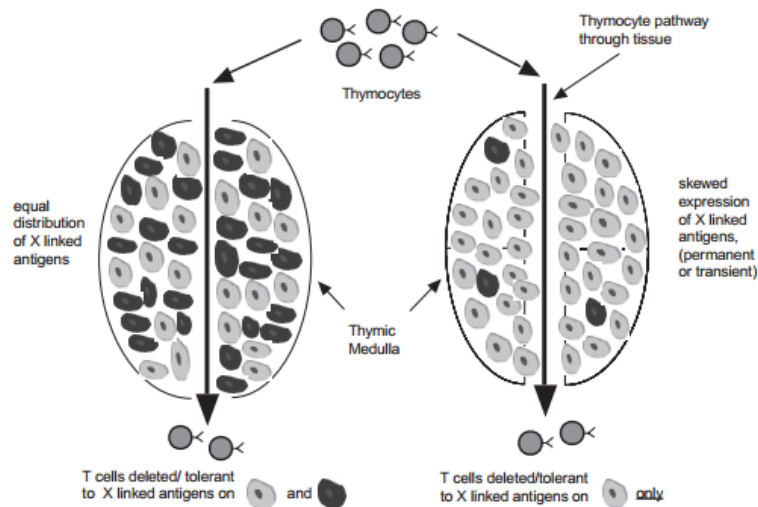
Este padrão de inativação é dinâmico durante a vida e pode ser enviesado preferencialmente para a inativação de um dos cromossomas parentais específico.<sup>6</sup> Está estabelecido que este enviesamento aumenta com a idade, sendo que mais de 10% das mulheres saudáveis acima dos 50 anos evidenciam uma maior percentagem de enviesamento,<sup>41</sup> sem evidência patológica associada.<sup>42</sup>

Apesar de 5-10% de todas as mulheres saudáveis manifestarem uma inativação preferencial de um dos cromossomas X, a presença de uma inativação extremamente enviesada para o cromossoma materno ou paterno tem sido associada à presença de autoimunidade.<sup>43</sup>

A inativação do cromossoma X diz-se enviesada se  $\geq 80\%$  das células tiverem a inativação preferencial do cromossoma proveniente da mãe ou do cromossoma proveniente do pai. Uma inativação extrema define  $\geq 90\%$  das células afectadas por este fenómeno.<sup>39</sup>

Na teoria, isto pode resultar em situações nas quais antigénios próprios polimórficos de um dos cromossomas X podem não ser expressos a níveis elevados o

suficiente no timo, mas serem expressos nos tecidos periféricos a níveis que induzam autoimunidade, uma vez que não foi criada tolerância (Figura 2).<sup>43</sup>



**Figura 2. Consequência da inativação preferencial de um único cromossoma X na indução de tolerância antigénica no timo.**<sup>44</sup>

No lado direito da figura, os timócitos apresentam-se no timo e aí apenas entram em contacto com células dendríticas que expressam o mesmo cromossoma X ativo. Assim, à saída do timo, as células T não vão ter tolerância para a minoria das células que apresentem inativação diferente.

Este fenómeno de inativação preferencial de um cromossoma X já foi ligado a duas patologias autoimunes: a esclerodermia e a tiroidite autoimune.<sup>45,46</sup> Contudo, o real significado destes achados e a sua relação com a autoimunidade ainda estão em estudo, para ser determinada a verdadeira importância deste fenómeno neste contexto.

## 5.2. Alterações na dosagem dos genes do cromossoma X

Anomalias *major* no cromossoma X, tais como monossomia ou alterações estruturais, podem ser caracterizadas por co-morbilidades autoimunes numa grande proporção dos casos.<sup>47</sup>

A maioria dos genes ligados ao cromossoma X está relacionada com uma doença específica, existindo evidências que vários destes genes são importantes para regular a resposta imunitária e manter a sua tolerância.<sup>7</sup>

Mutações em alguns destes genes têm sido descritas como responsáveis por diversos síndromes de imunodeficiência. A Síndrome de Imunodeficiência, Poliendocrinopatia e Enteropatia, ligada ao X (IPEX) é um exemplo causado por mutações no gene FOXP3, cuja localização é no cromossoma X, e que é expresso nas células T CD4+CD25+.<sup>43,48</sup>

Existem vários relatos sobre a influência das dosagens dos genes localizados no cromossoma X, através da sua inativação ou duplicação, no desenvolvimento de autoimunidade. Depreende-se deste facto que alterações nos cromossomas sexuais podem constituir um risco comum de susceptibilidade a DAI.<sup>38</sup>

Embora ainda não sejam claros quais os factores que induzem a perda do cromossoma X, esse mecanismo pode surgir como compensatório para diminuir a expressão de genes que escaparam à inativação,<sup>16,20</sup> podendo existir monossomia do X nas células do sangue periférico, sem que haja o fenótipo completo de Síndrome de Turner.<sup>49</sup>

Um primeiro estudo do investigador Pietro Invernizzi e seus colaboradores sobre a Cirrose Biliar Primária, verificou que havia elevação da monossomia do cromossoma X nesta patologia autoimune. Estes dados foram confirmados pelo investigador num estudo posterior, cujas conclusões sugeriram que em pacientes do sexo feminino com Esclerodermia e tiroidite autoimune, as células sanguíneas apresentavam, com frequência, monossomia do cromossoma X.<sup>50,51</sup>

Ao contrário do que se esperaria, outra investigação posterior levada a cabo igualmente pelo investigador Invernizzi e seus colaboradores revelou que não foi encontrado aumento de células com monossomia X nos pacientes com LES em comparação com os controlos. Assim, a diferença entre estes dados e os obtidos nos estudos a respeito de outras patologias autoimunes acima apresentados, sugere que a influência do cromossoma X no desenvolvimento de LES é diferente da influência do mesmo no desenvolvimento de outras DAI.<sup>52</sup>

Apesar destes factos, a importância da monossomia do X na expressão de DAI ainda permanece por definir, tendo em conta que pacientes com algumas patologias autoimunes não apresentam esse fenómeno.<sup>7</sup>

No campo das aneuploidias do cromossoma X destaca-se o Síndrome de Turner (45,X0) e o Síndrome de Klinefelter (47,XXY). Ambas as entidades têm sido associadas a fenómenos de autoimunidade.<sup>43</sup>

As co-morbidades autoimunes estão entre as características mais prevalentes relacionadas ao Síndrome de Turner. Segundo o estudo dirigido por Mortensen, 57% dos indivíduos com Síndrome de Turner têm um risco incrementado de autoimunidade, especialmente com o aumento da idade.<sup>47</sup>

Entre estas destacam-se as patologias autoimunes da tiroide, a DII, DM1 e Artrite Juvenil.<sup>43,53</sup> Deste modo, está bem estabelecido que pacientes com Síndrome de Turner têm maior risco de sofrerem de DAI, mas o mecanismo fisiopatológico que explica este facto ainda permanece desconhecido.<sup>53</sup>

Enquanto que os indivíduos com o cariótipo masculino normal (46, XY) não sofrem inativação do cromossoma X, os indivíduos com cariótipo 47, XXY (Síndrome de Klinefelter) passam por este processo e são equivalentes ao género feminino nesse aspecto. A teoria de que este mosaicismo pode promover maior incidência de autoimunidade em mulheres prediz que os homens com Síndrome de Klinefelter também estarão sob essa associação.<sup>54</sup>

Deste modo, os indivíduos com Síndrome de Klinefelter têm risco semelhante ao das mulheres (46,XX) de desenvolver LES e isso sugere, de um modo indireto, que a dosagem de alguns genes ligados ao cromossoma X têm um papel na fisiopatologia deste fenómeno.<sup>55,56</sup> Numa menor frequência, este síndrome associa-se a outras patologias autoimunes como a Esclerodermia, a Poliomiosite, a Espondilite Anquilosante e a AR.<sup>43,53</sup>

### **5.3. Papel do cromossoma Y**

Em comparação com o cromossoma X, o cromossoma Y tem sido um alvo muito menor de investigações.

O cromossoma Y contém um elevado número de genes relacionados com a infertilidade contudo, recentemente, foi revelado que possui genes homólogos aos do cromossoma X, o que pode demonstrar o seu papel na função imunitária. Um exemplo disso é a localização dos genes dos receptores das IL3RA e IL9R no cromossoma Y.<sup>57</sup>

Um estudo publicado por Luca Persani e seus colaboradores em 2012, tinha como objetivo investigar a presença do cromossoma Y em células do sangue periférico de pacientes masculinos afectados por tiroidite autoimune, uma patologia que revelou estar associada a monossomia do cromossoma X nas mulheres afectadas.<sup>50,57</sup> O presente estudo, ao comparar uma população de indivíduos com patologia e uma população controlo, demonstrou pela primeira vez que a perda do cromossoma Y é frequente na população com DAI comparativamente aos indivíduos saudáveis. Essa conclusão vem ao encontro dos primeiros achados nos quais a população feminina com DAI demonstrava frequentemente monossomia do X. Assim, um mecanismo comum de autoimunidade é partilhado, independentemente do género.

Frequentemente, os homens que sofrem de DAI apresentam manifestações clínicas mais graves e uma progressão da doença mais rápida.<sup>58</sup>

Estudos animais na estirpe masculina de ratos BXSB, demonstraram que a explicação das DAI apresentarem um fenótipo mais agressivo nos homens do que nas mulheres pode dever-se a uma anormalidade genética presente no cromossoma Y, conhecida como aceleração autoimune ligada ao Y (Yaa). A mutação Yaa consiste numa

translocação da parte final do telómero do cromossoma X (que contém a região que expressa o Toll-Like Receptor 7 – Tlr 7) para o cromossoma Y, causando uma expressão incrementada desse gene. A duplicação do gene Tlr 7 – responsável pela mutação Yaa – será a causadora de um fenótipo mais agressivo de LES nos homens.<sup>59</sup>

Estudos futuros nesta área serão essenciais, uma vez que é necessário identificar a base molecular da mutação Yaa para determinar alvos moleculares centrais para o desenvolvimento do LES de modo a facilitar a criação de novas estratégias terapêuticas para combater esta patologia.

## 5. Factores ambientais

A etiologia das DAI é multifatorial. Existem factores intrínsecos/genéticos e factores extrínsecos/ambientais que contribuem para a fisiopatologia e progressão deste tipo de doenças.<sup>27</sup> Dentro dos factores ambientais inserem-se os produtos químicos e xenobióticos e os factores relacionados com o modo de vida (ingestão de bebidas alcoólicas, consumo de tabaco, prática de exercício físico e dieta), assim como infecções por micro-organismos.<sup>1</sup>

Quando se discute a multifatorialidade das DAI não se pode deixar de considerar os factores ambientais como contribuintes para o desenvolvimento destas patologias.

De todos, o mais importante é atribuído ao papel das infecções microbianas no despoletar de autoimunidade num indivíduo com predisposição genética. Consideram-se cinco mecanismos que podem explicar o modo como uma infecção pode induzir autoimunidade:<sup>60</sup>

1) *Imitação Molecular*: através deste mecanismo, o agente infeccioso apresenta um epítopo que é estruturalmente semelhante ao do auto-antigénio;

2) *Expansão do Epítopo*: aqui há uma exagerada ativação local de células apresentadoras de antigénio devido a um estado inflamatório, que pode culminar num processamento e apresentação excessivos dos antigénios e, conseqüentemente, estimulação da ativação de um grande número de células T com diferentes especificidades, levando assim a uma DAI;

3) *Ativação Policlonal*: um mecanismo onde há uma infecção dos linfócitos B, que resulta numa proliferação destas células, estimulando assim, a produção de anticorpos e de complexos imunes circulantes que podem causar lesão dos tecidos do próprio organismo;

4) *Ativação Bystander*: fenómeno que ilustra uma produção aumentada de citocinas que induz expansão de células T autorreactivas, previamente presentes no indivíduo em quantidades insuficientes para causar doença;

5) *Superantígenos Víricos e Bacterianos*: estas partículas têm a capacidade de se ligar ao domínio variável da cadeia  $\beta$  do receptor da célula T e, por conseguinte, a uma grande variedade de células T com diferentes especificidades, induzindo uma reação autoimune.

A infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV), até à data, é aquela cuja relação com o desenvolvimento de LES está melhor estabelecida.<sup>60</sup> De acordo com o estudo dirigido por Judith James e colaboradores, praticamente todos os adultos com LES eram infectados pelo EBV (99,5%)<sup>61</sup>.

Um estudo caso-controlo, também dirigido pela mesma investigadora, que envolveu crianças e adultos jovens, mostrou que os anticorpos anti-EBV estavam presentes em 99% dos casos e o DNA do EBV foi encontrado em 100% dos doentes (proporções muito mais altas do que as do grupo controlo).<sup>62</sup>

Várias explicações têm sido propostas na tentativa de justificar esta associação. Harley e colaboradores propuseram que a progressão da infecção pelo EBV seguida de produção incrementada do antígeno nuclear 1 do EBV (EBNA-1) predisponha ao desenvolvimento de autoanticorpos, com progressão clínica para LES.<sup>63</sup> Deste modo, a semelhança molecular entre o EBNA-1 e os anticorpos específicos do LES, como anti-dsDNA, anti-Ro e anti-La, é o mecanismo mais aceite na atualidade para explicar a associação entre o EBV e o LES.<sup>60</sup>

A diferença ocorrida na expressão de DAI no género feminino e masculino associada a infecções é atribuída a diferentes exposições, diferentes organismos infectantes, infecções em períodos de maior susceptibilidade, entre outros, uma vez que os microrganismos infectam ambos os sexos igualmente provocando as mesmas sequelas na imunidade.<sup>64</sup>

Assim sendo, algumas circunstâncias do foro ambiental que interferem com o sistema imunológico e que podem ser causa de autoimunidade, como as infecções imunizações e alergias, não ditam a marcada diferença de acometimento masculino e feminino por DAI.<sup>49</sup> Contudo, alguns factores ambientais podem ter um papel nesta desigualdade. Existem evidências epidemiológicas que atribuem, em parte, responsabilidades aos estrogénios ambientais.

A exposição do sistema imunitário a estrogénios pode ocorrer por produção endógena destes compostos, por introdução exógena através de fármacos (terapia de reposição de estrogénios, contraceptivos orais, estimulação ovariana, entre outros) ou por exposição ambiental a plásticos, surfactantes, pesticidas, químicos industriais, fitoestrogénios ou estrogénios provenientes de plantas ou fungos.<sup>27</sup>

Estes estrogénios exógenos podem ter um papel aditivo/sinérgico com os estrogénios endógenos e, na teoria, isso pode despoletar efeitos no sistema imunitário.

Devido ao predomínio feminino das patologias autoimunes, este facto deve ser tomado em atenção quando se iniciam terapêuticas como contracepção ou terapia de substituição hormonal.<sup>25</sup>

Ainda assim, apesar dos efeitos imunotóxicos gerados em estudos sob condições experimentais, não há dados evidentes que defendam que a exposição ambiental a estrogénios pode ser considerada como um factor de risco para a saúde pública. Particularmente, não estão comprovadas interações sinérgicas entre estrogénios naturais, farmacológicos, dietéticos e ambientais.<sup>25</sup>

Da mesma forma, alterações epigenéticas causadas por factores ambientais podem induzir diferenças entre os sexos. A cirrose biliar primária tem um elevado predomínio feminino (9:1) e a grande característica imunológica desta doença é a presença de anticorpos anti-mitocondriais. Foi demonstrado que estes anticorpos sofrem reações cruzadas com produtos existentes nos cosméticos, sabonetes e perfumes. Baseado nesse estudo, foi descrito que situações derivadas do estilo de vida feminino podem levar a aumento do risco das mulheres sofrerem de cirrose biliar primária.<sup>49</sup>

Outra associação interessante, que foca os hábitos de beleza femininos, é aquela que foi apurada pelos investigadores Wang e seus colaboradores sobre o uso de batom e o aparecimento de LES. Alguns estudos epidemiológicos prévios de Lim e colaboradores, citados na investigação de Wang<sup>65</sup>, centraram-se em factores ambientais a que as mulheres estão particularmente expostas, especificamente no que se refere aos cosméticos. Os batons, em particular, incluem eosina e ácido 2-octinóico (um xenobiótico) que têm sido ligados ao aparecimento de LES e outras DAI *in vitro* e em animais. Segundo as conclusões do estudo de Wang, as mulheres que usaram batom por 3 dias por semana tinham uma associação significativa à ocorrência de LES. Contudo, essa associação necessita de investigações futuras para ser considerada existente.

Segundo o estudo desenvolvido por Harel e referido por Yehuda Shoenfeld<sup>60</sup> a associação entre o tabagismo e o aparecimento de Artrite Reumatoide está bem estabelecida, um efeito que é mais pronunciado no sexo masculino comparativamente com o sexo feminino e em AR seropositiva comparativamente com a AR seronegativa. O risco relativo de ex-fumadores e fumadores atuais comparado com o dos não fumadores revela-se de 2,6 e 3,8 respectivamente. Deste modo, o tabaco é considerado um dos factores ambientais mais influenciadores do aparecimento de AR.

## 6. Microquimerismo materno-fetal

Um mecanismo que pode desempenhar um papel importante na discrepância da incidência das DAI entre géneros é o microquimerismo materno-fetal.

Segundo Lo, mencionado por Gleicher<sup>20</sup>, desde muito cedo que a gravidez é caracterizada por tráfego bi-direcional de células hematopoiéticas entre a circulação materna e a circulação fetal. A quantidade destas células aumenta no decorrer da gravidez e, excepto em alguns casos (como na pré-eclâmpsia/eclâmpsia), atinge o seu pico máximo durante o parto.<sup>66</sup>

De modo geral, as células fetais são eliminadas da circulação materna rapidamente, contudo isto pode nem sempre acontecer.<sup>67</sup> As células fetais podem permanecer na circulação materna por um curto ou longo período de tempo.

A hipótese de que o microquimerismo fosse prejudicial à mulher foi levantada primeiramente pela Rheumatology Research Community.<sup>68</sup> Foi sugerido que a presença de células fetais na circulação sanguínea materna levava a uma resposta semelhante à doença do enxerto vs hospedeiro, o que resultaria numa resposta imunitária contra essas células “estranhas” que contribuiria para a fisiopatologia de uma DAI.<sup>69</sup> Surge, deste modo, o conceito de que o microquimerismo pode favorecer o desenvolvimento de autoimunidade no género feminino.

Têm decorrido vários estudos de investigação no âmbito desta matéria, contudo este campo ainda permanece controverso.

No estudo de Evans e colegas<sup>70</sup> foram encontradas células fetais CD34+ e CD38+ que permaneceram na circulação materna vários anos após a gravidez. Neste mesmo estudo, foram encontradas células do sistema imunitário fetal (CD3, CD19 e CD14) em cerca de um terço das mulheres e células CD56/16 em metade das mulheres estudadas.

As consequências a longo prazo, decorrentes deste fenómeno, não são totalmente claras. A presença de células fetais no corpo da progenitora não causa necessariamente doença. De facto, o microquimerismo pode ser visto como benéfico pois as células do sistema hematopoiético podem ser consideradas imunossupressoras e regenerativas. Contudo, sob determinadas combinações de HLA, essas células irão interromper a comunicação normal de célula para célula dentro do sistema imunológico. Isto resulta numa reação auto-imune semelhante à da doença do enxerto vs hospedeiro.<sup>11</sup>

As células fetais foram encontradas nos locais de lesões maternas, muitos anos após a gravidez.<sup>71</sup> Células microquiméricas foram observadas em lesões cutâneas de

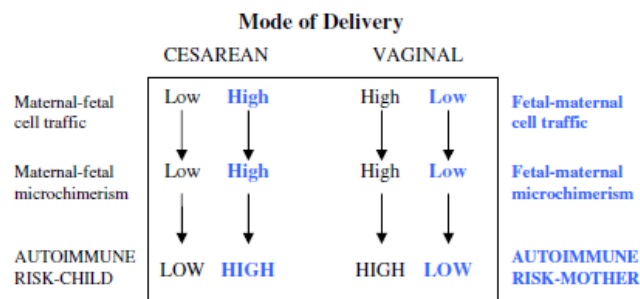
esclerodermia, em nódulos tiroideus e no tecido de condução intraventricular nos bloqueios cardíacos congénitos.<sup>72</sup>

Deste modo, tanto a presença de células maternas na circulação fetal, quanto a presença de células fetais na circulação materna, foram implicadas na origem da autoimunidade.<sup>20</sup>

Colocando a suposição de que o microquimerismo é mesmo responsável pelo desenvolvimento de DAI, as mulheres seriam mais expostas a este factor uma vez que receberam células maternas no útero das suas próprias mães e células fetais durante as gestações dos seus descendentes.<sup>20</sup>

Uma outra questão, inserida neste contexto, prende-se com a relevância que o tipo de parto assume na expressão de uma DAI (Tabela 3). Num estudo efetuado por Gleicher e colegas,<sup>73</sup> o risco do desenvolvimento de uma DAI parece ter correlação com o tipo de parto e com a dinâmica do tráfego de células durante o parto eutócico e a cesariana. Adicionalmente, esta investigação conclui que a prevalência de DAI é maior em descendentes de progenitores com DAI. Com esta transmissão entre gerações, o que parece estar aumentado é o risco de desenvolver uma DAI em geral (não propriamente a mesma do progenitor). A grande maioria das crianças analisadas neste estudo desenvolveu uma DAI diferente da mãe, havendo grande prevalência de Diabetes Mellitus tipo 1.

Segundo Gleicher<sup>73</sup> o volume de células que circulam entre a circulação materna e a fetal influencia a expressão fenotípica da doença na presença de predisposição genética. O tráfego de células da mãe para o feto é reduzido pela cesariana, enquanto que a passagem de células do feto para a mãe está aumentada. Daí se depreende que o parto por cesariana reduz o risco de DAI nos descendentes (redução do microquimerismo fetal), mas aumenta este risco nas progenitoras.



**Figura 3. Influência do tipo de parto no desenvolvimento de uma doença autoimune, na presença de predisposição genética.<sup>73</sup>**

Concomitantemente, foi observado que as mulheres com DAI que participaram neste estudo tinham nascido mais frequentemente de parto eutócico que as mulheres do grupo controlo.

Se os dados provenientes desta investigação se vierem a confirmar, as cesarianas nas mulheres grávidas com “genes autoimunes” levarão a uma redução da incidência de autoimunidade nos descendentes, contudo estar-se-á a aumentar o risco materno de expressão fenotípica dessa predisposição genética.

Contudo, estes dados foram contrariados pelas investigações recentes que dão a conhecer que algumas patologias autoimunes são mais prevalentes em descendentes de mulheres que sofreram um parto por cesariana.

Atualmente, com o aumento do números de cesarianas, tem havido um incremento epidemiológico de DAI como Doença de Crohn, DM1 ou EM e de doenças alérgicas como a asma, rinite alérgica e dermatite atópica.<sup>74</sup>

Maghzi e colaboradores desenvolveram um estudo, no qual concluíram que os descendentes que nascem de parto por cesariana têm maior risco de desenvolver EM e esse risco é mais proeminente nas mulheres.<sup>75</sup>

Outra investigação que acompanhou, desde o nascimento, um grupo de crianças geneticamente suscetíveis para DM1, concluiu que aqueles que tinham nascido de cesariana possuíam um risco duas vezes maior de desenvolver essa patologia, quando comparados com os que tinham nascido via parto vaginal. De acordo com os autores da investigação, essas conclusões sugerem que a cesariana pode modificar a expressão de genes responsáveis pelo desenvolvimento de DM1, através de variações na resposta imunológica.<sup>76</sup>

A associação entre o tipo de parto e a subsequente patologia nos descendentes é importante e merece novas investigações futuras, a fim de se uniformizar o conhecimento nesta área.

## **7. Menopausa e autoimunidade**

A menopausa representa uma fase significativa da vida da mulher a nível de mudanças hormonais e do estado físico. Tendo em conta a possível relação entre as hormonas sexuais e o sistema imunitário, é possível que a menopausa afecte, ou seja afectada, pela presença de autoimunidade.<sup>77</sup>

De acordo com Lubo, Sammaritano<sup>77</sup> refere que a principal mudança hormonal na menopausa reside na marcada redução dos níveis séricos de estradiol. Associada a essa mudança está o aumento dos níveis de Hormona Foliculo-estimulante (FSH) e Hormona Luteínica (LH). A prolactina não sofre grandes alterações na sua concentração, embora

os seus níveis possam sofrer uma diminuição ligeira. Tanto os ovários como as glândulas suprarrenais continuam a produção contínua de androgénios, contudo os seus níveis séricos vão decrescendo com o avançar da idade.

A menopausa, seja prematura ou natural, afecta a autoimunidade de diferentes modos. Pode haver um aumento da morbilidade e/ou mortalidade dos pacientes com patologias autoimunes devido aos efeitos que esta tem ao nível de diferentes sistemas: cardiovascular, esquelético, entre outros. Esta fase da vida da mulher parece ser igualmente responsável pelo desenvolvimento inicial ou continuado de uma DAI, possivelmente devido a alterações nos níveis de hormonas sexuais.<sup>77</sup> Como foi discutido anteriormente, o efeito das hormonas sexuais na autoimunidade é complexo.

Tentando responder diretamente se as alterações hormonais na menopausa afectam a atividade do LES, o investigador Mok e colaboradores, compararam 34 mulheres com LES seguindo-as por diversos anos antes e após a menopausa, e concluíram que depois deste acontecimento o número e a gravidade de *flares* diminuíram significativamente. Essa conclusão sugere que há um papel protetor da hipoestrogenemia no que refere à doença.<sup>78</sup>

No que respeita à AR, vários dados sugerem a associação entre a menopausa e o início desta patologia, sendo que em diversos casos, a idade do pico de incidência da AR coincide em grande parte com a média da idade da menopausa refere Sammaritano,<sup>77</sup> citando Goemaere.

Segundo Sammaritano, a influência da menopausa no curso da AR, foi avaliada por Kuiper et al, num estudo *cohort* que incluiu 332 pacientes (209 mulheres e 123 homens). Os pacientes que integraram este estudo tinham sido diagnosticados no máximo à um ano e foram seguidos pelo período de 6 anos. De acordo com as conclusões desse estudo, as mulheres na pós-menopausa tinham maiores danos articulares e apresentavam maior índice de incapacidade física, comparativamente com as mulheres na pré-menopausa e com os homens. Essa observação sugeriu que o estado pós-menopáusico numa AR de início recente parece influenciar tanto a incapacidade quanto o aparecimento de lesões futuras.<sup>77</sup>

É crucial que médicos que sigam mulheres com DAI tenham conhecimento da possibilidade da senescência reprodutiva trazer alterações no seu estado clínico, de modo a minimizar a progressão das incapacidades em pacientes afectadas pelas alterações naturais do envelhecimento.

## 8. Conclusão

Nas DAI há duas observações clínicas *major* em destaque. Em primeiro lugar, as mulheres são mais suscetíveis que os homens a sofrerem de DAI – o predomínio feminino no que respeita à autoimunidade é claro e muito proeminente – e, em segundo lugar, alterações hormonais como aquelas que ocorrem durante a gravidez e a menopausa, induzem modificações clínicas em mulheres com este tipo de patologias, podendo delas resultar uma melhoria ou uma pioria clínica.

Com o conhecimento que o género afecta a autoimunidade, atenção tem sido dada às consequências que advêm das diferenças entre o sistema imunitário feminino e masculino. As células que integram esse sistema contêm receptores hormonais e cromossomas sexuais, pelo que as divergências causadas pelo género irão atuar diretamente nessas células. As vantagens evolutivas das fêmeas terem um sistema imunitário mais robusto que os homens aparentemente selecionou-as para correrem maior risco de sofrerem de patologias de base autoimune.

O sistema imunitário humano exhibe dimorfismo sexual e as respostas imunitárias básicas são diferentes em homens e mulheres em termos de produção de anticorpos e de resposta imune celular. A mais convincente teoria acerca do predomínio de autoimunidade nas mulheres é baseada na hipótese hormonal. Os estrogénios são potentes estimuladores da autoimunidade enquanto que os androgénios parecem ter um papel protector nesse processo.

Como foi sugerido por modelos animais em estudos experimentais, em algumas patologias autoimunes, como o LES, os estrogénios endógenos e a prolactina, assim como os estrogénios exógenos, podem induzir quebra da tolerância e provocar o desenvolvimento de autoimunidade. Noutras DAI como a AR, a patogénese da doença parece não ser tão influenciada pelas hormonas sexuais, o que leva a crer que outros factores, além dos hormonais, influenciem o maior prodomínio de autoimunidade nas mulheres. É aceite, actualmente, que o cromossoma X e as suas alterações estão envolvidos na evolução de autoimunidade, mas estes resultados necessitam de mais investigações para uma maior clarificação futura.

Sabe-se que as DAI são entidades multifatoriais, nas quais as diferenças hormonais entre o sexo feminino e masculino têm ampla influência, mas existem evidências suficientes que indicam que os factores genéticos são igualmente importantes.

As diferenças encontradas nas respostas imunitárias entre homens e mulheres sugerem que estratégias terapêuticas investidas no sentido de tratar DAI devem ter essas discrepâncias em consideração.

Futuramente seria relevante, na minha opinião, ser explorado também o facto do sexo masculino estar mais protegido deste tipo de patologias. Talvez desta forma se chegasse a um grupo de factores protetores existentes nos homens, que explicassem esse fenómeno.

Se o estudo das diferenças em termos de géneros for compreendido ao nível mais básico, pode impulsionar o desenvolvimento de múltiplas intervenções terapêuticas para uma variedade de doenças autoimunes.

## 9. Bibliografia

<sup>1</sup> Bogdanos DP, Smyk DS, Rigopoulou EI, Mytilinaiou MG, Heneghan MA, Selmi C, et al. Twin studies in autoimmune disease: Genetics, gender and environment. *Journal of Autoimmunity*. 2012; 38:156-169

<sup>2</sup> Longo L, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's. *Principles of Internal Medicine*. Editorial McGraw-Hill. 18ª Edição. 2011. Parte 15, secção 2, capítulo 318.

<sup>3</sup> Lleo A, Invernizzi P, Gao B, Podda M, Gershwin ME. Definition of human autoimmunity — autoantibodies versus autoimmune disease. *Autoimmunity Review*. 2010; 9:259–266

<sup>4</sup> Fairweather D, Rose N. Woman and Autoimmune Diseases. *Emerging Infectious Diseases*. 2004; 10(11):2005-2011

<sup>5</sup> Voskuhl R. Sex Differences in Autoimmune Disease from a Pathological Perspective. *Biology of Sex Differences*. 2011; 2:1-21

<sup>6</sup> Quintero OL, Amador-Patarroyo MJ, Montoya-Ortiz G, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Autoimmune diseases: Plausible mechanisms for the female predominance of autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*. 2012; 38:109-119

<sup>7</sup> Kivity S, Ehrenfeld M. Can we explain the higher prevalence of autoimmune disease in women? *Expert Rev Clin Immunol*. 2010; 6:691-4.

<sup>8</sup> Moroni L, Bianchi I, Lleo A. Geoeidemiology, gender and autoimmune disease. *Autoimmunity Reviews*. 2012; 11:A386–A392

<sup>9</sup> Pelfrey CM. Sexual dimorphism in autoimmunity: a focus on Th1/Th2 cytokines and multiple sclerosis. *Clin. Applied Immunol*. 2001; 1:331–345

<sup>10</sup> Nalbandian G, Kovats S. Understanding Sex Biases in Immunity. *Immunologic Research*. 2005; 31(2):91–106

<sup>11</sup> McCarthy M. The "gender gap" in autoimmune disease. *Lancet*. 2000; 356:1088

<sup>12</sup> Cutolo M, Capellino S, Sulli A, Serioli B, Secchi MH, Villaggio B, et al. Estrogens and Autoimmune Diseases. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2006; 1089: 538–547

<sup>13</sup> McMurray RW. Estrogen, prolactin, and autoimmunity: actions and interactions. *International Immunopharmacology*. 2001; 1:995–1008

<sup>14</sup> Gilmore W, Weiner LP, Correale J. Effect of Estradiol on Cytokine Secretion by Proteolipid Protein-Specific T Cell Clones Isolated from Multiple Sclerosis Patients and Normal Control Subject. *The Journal of Immunology*. 1997; 158(1):446-51

- <sup>15</sup> Lü FX, Abel K, Ma Z, Rourke T, Lu D, Torten J, et al. The strength of B cell immunity in female rhesus macaques is controlled by CD8+ T cells under the influence of ovarian steroid hormones. *Clin Exp Immunol*. 2002; 128:10–20
- <sup>16</sup> Rubtsov AV, Rubtsova K, Kappler JW, Marrack P. Genetic and hormonal factors in female-biased autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*. 2010; 9:494–498
- <sup>17</sup> Lleo A, Battezzati PM, Selmi C, Gershwin ME, Podda M. Is autoimmunity a matter of sex? *Autoimmunity Reviews*. 2008; 7:626–630
- <sup>18</sup> Gonzalez DA, Diaz BB, Perez MCR, Hernandez AG, Chico BND, Leon AC. Sex hormones and autoimmunity. *Immunology Letters*. 2010; 133:6–13
- <sup>19</sup> Beagley KW, Gockel CM. Regulation of innate and adaptive immunity by the female sex hormones oestradiol and progesterone. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. 2003; 38:13-22
- <sup>20</sup> Gleicher N, Barad DH. Gender as risk factor for autoimmune diseases. *Journal of Autoimmunity*. 2007; 28:1-6
- <sup>21</sup> Gleicher N. Some Thoughts on the Reproductive Autoimmune Failure Syndrome (RAFS) and Th-1 Versus Th-2 Immune Responses. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2002; 48: 252–254
- <sup>22</sup> Rider V, Abdou NI. Gender differences in autoimmunity: molecular basis for estrogen effects in systemic lupus erythematosus. *International Immunopharmacology*. 2001; 1:1009–1024
- <sup>23</sup> Cutolo M, Straub RH. Insights into endocrine-immunological disturbances in autoimmunity and their impact on treatment. *Arthritis Research & Therapy*. 2009; 11:218
- <sup>24</sup> Cunningham M, Gilkeson G. Estrogens receptors in immunity and autoimmunity. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2011; 40:66–73
- <sup>25</sup> Chighizola C, Meroni PL. The role of environmental estrogens and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*. 2012; 11:493–501
- <sup>26</sup> Béland K, Lapierre P, Alvarez F. Influence of genes, sex, age and environment on the onset of autoimmune hepatitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2009; 15(9): 1025-1034
- <sup>27</sup> Zandman-Goddard G, Peeva E, Shoenfeld Y. Gender and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*. 2007; 6:366–372
- <sup>28</sup> Pennell LM, Galligan CL, Fish EN. Sex affects auto-immunity. *Journal of Autoimmunity*. 2012; 38:282-291
- <sup>29</sup> Hughes GC. Progesterone and autoimmune disease. *Autoimmunity Reviews*. 2012; 11:502-514
- <sup>30</sup> Medeiros PB, Febrônio MV, Bonfá E, Borba EF, Takiuti AD, Silva CAA. Menstrual and hormonal alterations in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2009;18:38–43

- <sup>31</sup> Szekeres-Bartho J, Barakonyi A, Par G, Polgar B, Palkovics T, Szereday L. Progesterone as an immunomodulatory molecule. *International Immunopharmacology*. 2001; 1:1037–1048
- <sup>32</sup> Orbach H, Shoenfeld Y. Hyperprolactinemia and autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*. 2007; 6:537–542
- <sup>33</sup> Peeva E, Zouali M. Spotlight on the role of hormonal factors in the emergence of autoreactive B-lymphocytes. *Immunology Letters*. 2005; 101:123–143
- <sup>34</sup> Vera-Lastra O, Jara LJ, Espinoza LR. Prolactin and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*. 2002; 1:360–364
- <sup>35</sup> Saha S, Tieng A, Pepeljugoski P, Zandamn-Goddard G, Peeva E. Prolactin, Systemic Lupus Erythematosus, and Autoreactive B Cells: Lessons Learnt from Murine Models. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2011; 40:8–15
- <sup>36</sup> Selmi C. The X in sex: how autoimmune diseases revolve around sex chromosomes. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2008; 22(5):913–922
- <sup>37</sup> Lyon MF. Some milestones in the history of X-chromosome inactivation. *Annu. Rev. Genet*. 1992; 26:17-28
- <sup>38</sup> Invernizzi P, Pasini S, Selmi C, Gershwin ME, Podda M. Female predominance and X chromosome defects in autoimmune diseases. *Journal of Autoimmunity*. 2009; 33:12–16
- <sup>39</sup> Brooks WH. Mechanisms and Pathophysiology of Autoimmune Disease. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2012; 42:1–4
- <sup>40</sup> Stewart JJ. Theory and Treatment of the X-Inactivation Chimera in Female-Prevalent Autoimmune Disease. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 1999; 47:355–359
- <sup>41</sup> Chagnon P, et al. Age-associated skewing of X-inactivation ratios of blood cells in normal females: a candidate-gene analysis approach. *Experimental Hematology*. 2005; 33:1209–1214
- <sup>42</sup> Brown CJ, Robinson WP. The causes and consequences of random and non-random X chromosome inactivation in humans. *Clinical Genetics*. 2000; 58: 353–363
- <sup>43</sup> Hernández-Molina G, Provost S, Belisle C, Bolduc V, Gingras M, Busque L. The role of the X chromosome in immunity and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*. 2007; 6:218–222
- <sup>44</sup> Chitnis S, Monteiro J, Glass D, Apatoff B, Salmon J, Concannon P, et al. The role of X-chromosome inactivation in female predisposition to autoimmunity. *Arthritis Research*. 2000; 2:399–406

- <sup>45</sup> Uz E, Loubiere LS, Gadi VK, Ozbalkan Z, Stewart J, Nelson JL et al. Skewed X-chromosome Inactivation in Scleroderma. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008; 34(3): 352–355.
- <sup>46</sup> Brix TH, Knudsen GPS, Kristiansen M, Kyvik KO, Ørstavik, KH, Hegedus L. High Frequency of Skewed X-Chromosome Inactivation in Females with Autoimmune Thyroid Disease: A Possible Explanation for the Female Predisposition to Thyroid Autoimmunity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2005; 90(11):5949–5953
- <sup>47</sup> Mortensen KH, Cleemann L, Hjerrild BE, Nexø E, Locht H, Jeppesen EM, et al. Increased prevalence of autoimmunity in Turner syndrome – influence of age. *Clinical and Experimental Immunology.* 2009; 156: 205–210
- <sup>48</sup> Wildin RS, Freitas A. IPEX and FOXP3: Clinical and research perspectives. *Journal of Autoimmunity.* 2005; 25:56-62
- <sup>49</sup> Lockshin M. Nonhormonal explanations for sex discrepancy in human illness. *Annals Of The New York Academy Of Sciences.* 2010; 1193:22-24
- <sup>50</sup> Invernizzi P, Miozzo M, Battezzati PM, Bianchi I, Grati FR, Simoni G, et al. Frequency of monosomy X in women with primary biliary Cirrhosis. *The Lancet.* 2004; 363:533-535
- <sup>51</sup> Invernizzi P, Miozzo M, Selmi C, Persani L, Battezzati PM, Zuin M, et al. X chromosome monosomy: a common mechanism for autoimmune diseases. *The Journal of Immunology.* 2005; 175:575-578
- <sup>52</sup> Invernizzi P, Miozzo M, Oertelt-Prigione S, Meroni PL, Persani L, Selmi C, et al. X Monosomy in Female Systemic Lupus Erythematosus. *Annals Of The New York Academy Of Sciences.* 2007; 1110: 84–91
- <sup>53</sup> Lleo A, Moroni L, Caliari L, Invernizzi P. Autoimmunity and Turner's syndrome. *Autoimmunity Reviews.* 2012;11:538–543
- <sup>54</sup> Stewart JJ. Theory and Treatment of the X-Inactivation Chimera in Female-Prevalent Autoimmune Disease. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis.* 1999; 47:355–359
- <sup>55</sup> Scofield RH, Bruner GR, Namjou B, Kimberly RP, Ramsey-Goldman R, Petri M, et al. Klinefelter's Syndrome (47,XXY) in Male Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Arthritis & Rheumatism.* 2008; 58:2511-2517
- <sup>56</sup> Sawalha AH, Harley JB, Scofield RH. Autoimmunity and Klinefelter's syndrome: when men have two X chromosomes. *J Autoimmun.* 2009; 33(1): 31–34.
- <sup>57</sup> Persani L, Bonomi M, Bonomi A, Pasini S, Civardi F, Bianchi I, et al. Increased loss of the Y chromosome in peripheral blood cells in male patients with autoimmune thyroiditis. *Journal of Autoimmunity.* 2012;38:193-196

<sup>58</sup> Stein CM, Olson JM, Gray-McGuire C, Bruner GR, Harley JB, Moser KL. Increased Prevalence of Renal Disease in Systemic Lupus Erythematosus Families With Affected Male Relatives. *Arthritis & Rheumatism*. 2002; 46:428–435

<sup>59</sup> Santiago-Raber ML, Kikuchi S, Borel P, Uematsu S, Akira S, Kotzin BL, et al. Evidence for Genes in Addition to Tlr7 in the Yaa Translocation Linked with Acceleration of Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Immunology*. 2008; 181:1556-1562

<sup>60</sup> Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G, Stojanovich L, Cutolo M, Amital H, Levy Y, et al. The Mosaic of Autoimmunity: Hormonal and Environmental Factors Involved in Autoimmune Diseases. *The Israel Medical Association Journal*. 2008; 10:8-12

<sup>61</sup> James J, Neas BR, Moser KL, Hall T, Bruner GR, Sestak AL, et al. Systemic Lupus Erythematosus in Adults Is Associated With Previous Epstein-Barr Virus Exposure. *Arthritis & Rheumatism*. 2001; 44:1122–1126

<sup>62</sup> James J, Kaufman KM, Farris AD, Taylor-Albert E, Lehman TJA, Harley JB. An Increased Prevalence of Epstein-Barr Virus Infection in Young Patients Suggests a Possible Etiology for Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Clinical Investigation*. 1997; 100:3019–3026

<sup>63</sup> Harley JB, Harley ITW, Guthridge JM, James JA. The curiously suspicious: a role for Epstein-Barr virus in lupus. *Lupus*. 2006; 15:768–777

<sup>64</sup> Lockshin M. Sex ratio and rheumatic disease. *J Appl Physiol*. 2001; 91:2366–2373

<sup>65</sup> Wang J, Kay AB, Fletcher J, Formica MK, McAlindon TE. Is lipstick associated with the development of systemic lupus erythematosus (SLE)? *Clin Rheumatol*. 2008; 27:1183–1187

<sup>66</sup> Bianchi DW, Romero R. Biological implications of bi-directional fetomaternal cell traffic: a summary of a National Institute of Child Health and Human Development-sponsored conference. *The Journal of Maternal–Fetal and Neonatal Medicine*. 2003; 14:123– 129

<sup>67</sup> Kolialexi A, Tsangaris GTH, Antsaklis A, Mavrou A. Rapid clearance of fetal cells from maternal circulation after delivery. *Annals Of The New York Academy Of Sciences*. 2004; 1022:113-118

<sup>68</sup> Nelson JL. Maternal-fetal immunology and auto-immune disease: is some autoimmune disease auto-alloimmune or alloautoimmune. *Arthritis & Rheumatism*. 1996; 39:191-194

<sup>69</sup> Johnson KL, Bianchi DW. Fetal cells in maternal tissue following pregnancy: what are the consequences? *Human Reproduction Update*. 2004; 10:497-502

<sup>70</sup> Evans PC, Lambert N, Maloney S, Furst DE, Moore JM, Nelson JL. Long-Term Fetal Microchimerism in Peripheral Blood Mononuclear Cell Subsets in Healthy Women and Women With Scleroderma. *Blood Journal*. 1999; 93:2033-2037

- <sup>71</sup> O'Donoghue K, Sultan HA, Al-Allaf FA, Anderson JR, Wyatt-Ashmead J, Fisk NM. Microchimeric fetal cells cluster at sites of tissue injury in lung decades after pregnancy. *Reproductive BioMedicine Online*. 2008; 16: 382-390
- <sup>72</sup> Gammill HS, Nelson JL. Naturally acquired microchimerism. *Int J Dev Biol*. 2010; 54(2-3):531–543.
- <sup>73</sup> Gleicher N, Weiner R, Vietzke M. The impact of abnormal autoimmune function on reproduction: Maternal and fetal consequences. *Journal of Autoimmunity*. 2006; 27:161-165
- <sup>74</sup> Okada H, Kuhn C, Feillet H, Bach JF. The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol*. 2010; 160(1):1–9.
- <sup>75</sup> Maghzi A, Etemadifar M, Heshmat-Ghahdarjani K, Nonahal S, Minagar A, Moradi V. Cesarean delivery may increase the risk of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012;18(4) 468–471
- <sup>76</sup> Bonifacio E, Warncke K, Winkler C, Wallner M, Ziegler A. Cesarean Section and Interferon-Induced Helicase Gene Polymorphisms Combine to Increase Childhood Type 1 Diabetes Risk. *Diabetes*. 2011; 60(12): 3300-3306
- <sup>77</sup> Sammaritano LR. Menopause in patients with autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*. 2012; 11:430–436
- <sup>78</sup> Mok CC, Lau CS, Ho CTK, Wong RWS. Do flares of systemic lupus erythematosus decline after menopause? *Scand J Rheumatol*. 1999; 28:357-362