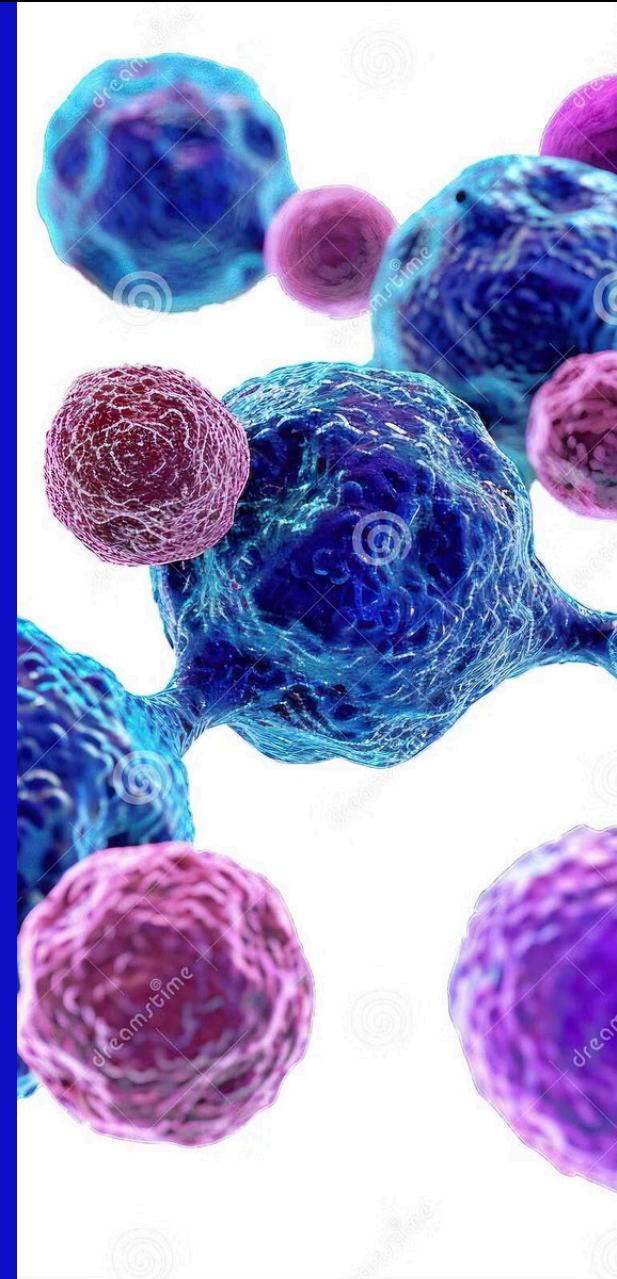


# Autoimunidade

Mecanismos de Agressão, Patológicos  
e de Defesa II

Prof. Rodrigo Niskier



# erance and Autoimmu

## Central tolerance

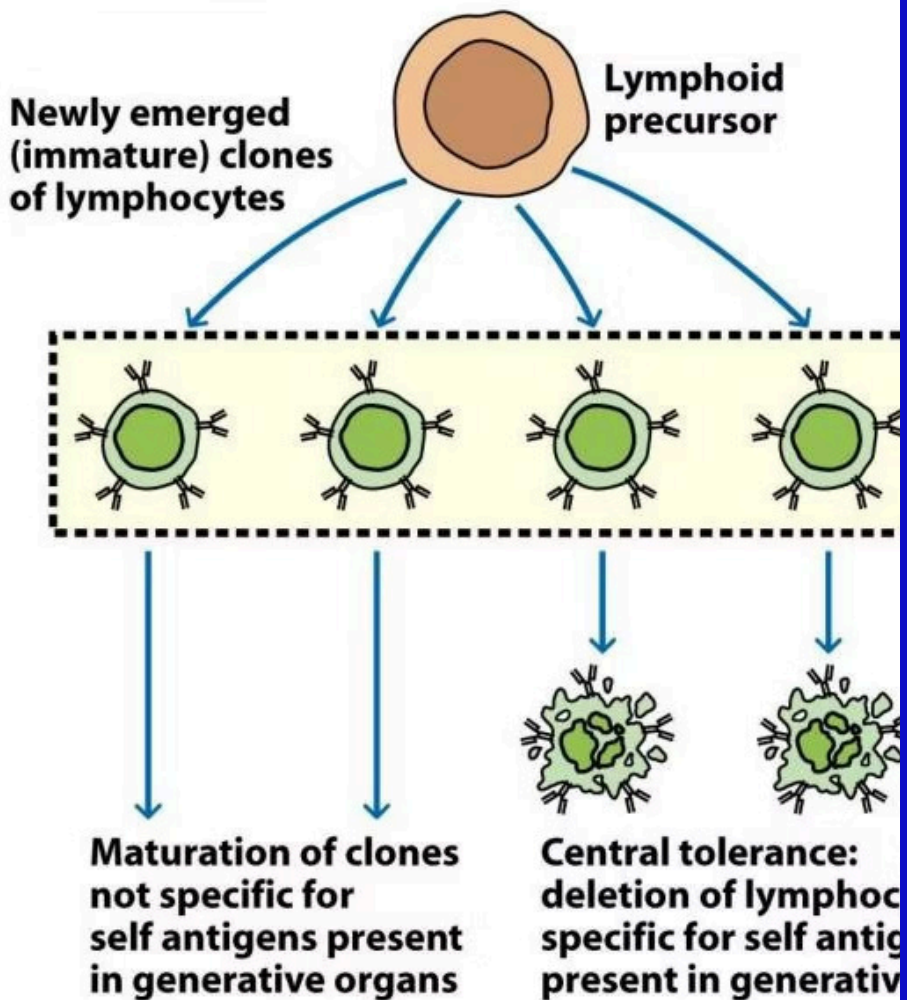


Figure 16-1a  
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition  
© 2007 W.H. Freeman and Company

## O Paradigma da Tolerância Imunológica

### Desafio Central

Reconhecer e eliminar patógenos sem atacar células próprias do organismo

### Tolerância Ativa

Processo dinâmico e fundamental que permite ao sistema imune "ignorar o próprio"

### Autoimunidade

Surge quando há falha nos mecanismos de tolerância imunológica

# MHC: Apresentação de Antígenos

## MHC Classe I

- Expresso em todas as células nucleadas
- Apresenta peptídeos intracelulares
- Reconhecido por Linfócitos T CD8+
- Relevante em infecções virais e autoimunidade

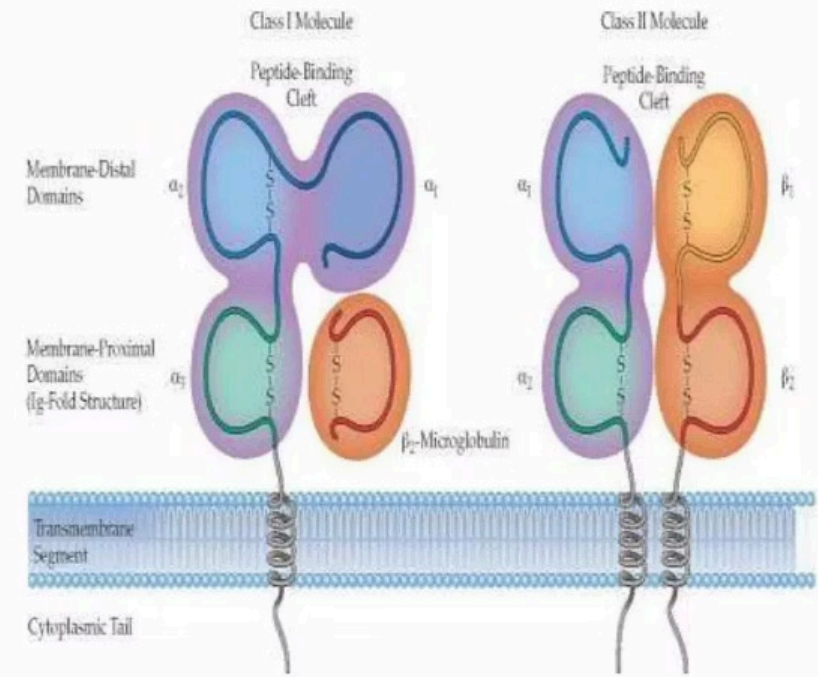
## MHC Classe II

- Restrito às APCs profissionais
- Apresenta peptídeos extracelulares
- Reconhecido por Linfócitos T CD4+
- Ponto central da tolerância imunológica

# Components:

Stability Complex), CD (Cluster of Differentiation), CD80/86, CD28, IL-1, 2, ..., TCR, etc.

### Differences between MHC Class I and MHC Class II



# Tolerância Central: Maturação no Timo

01

## Seleção Positiva

Timócitos que reconhecem MHC próprio sobrevivem. Garante restrição ao MHC.

02

## Seleção Negativa

Timócitos com alta afinidade a autoantígenos sofrem deleção clonal por apoptose.

03

## Papel do *AIRE*

Induz expressão de antígenos tecido-específicos nas células epiteliais tímicas.

📌 **Implicação Clínica:** Mutação no gene *AIRE* causa Síndrome Poliendócrina Autoimune tipo 1 (APS-1), demonstrando a importância da seleção negativa.

# Tolerância Periférica: Mecanismos de Controle

## Anergia Clonal

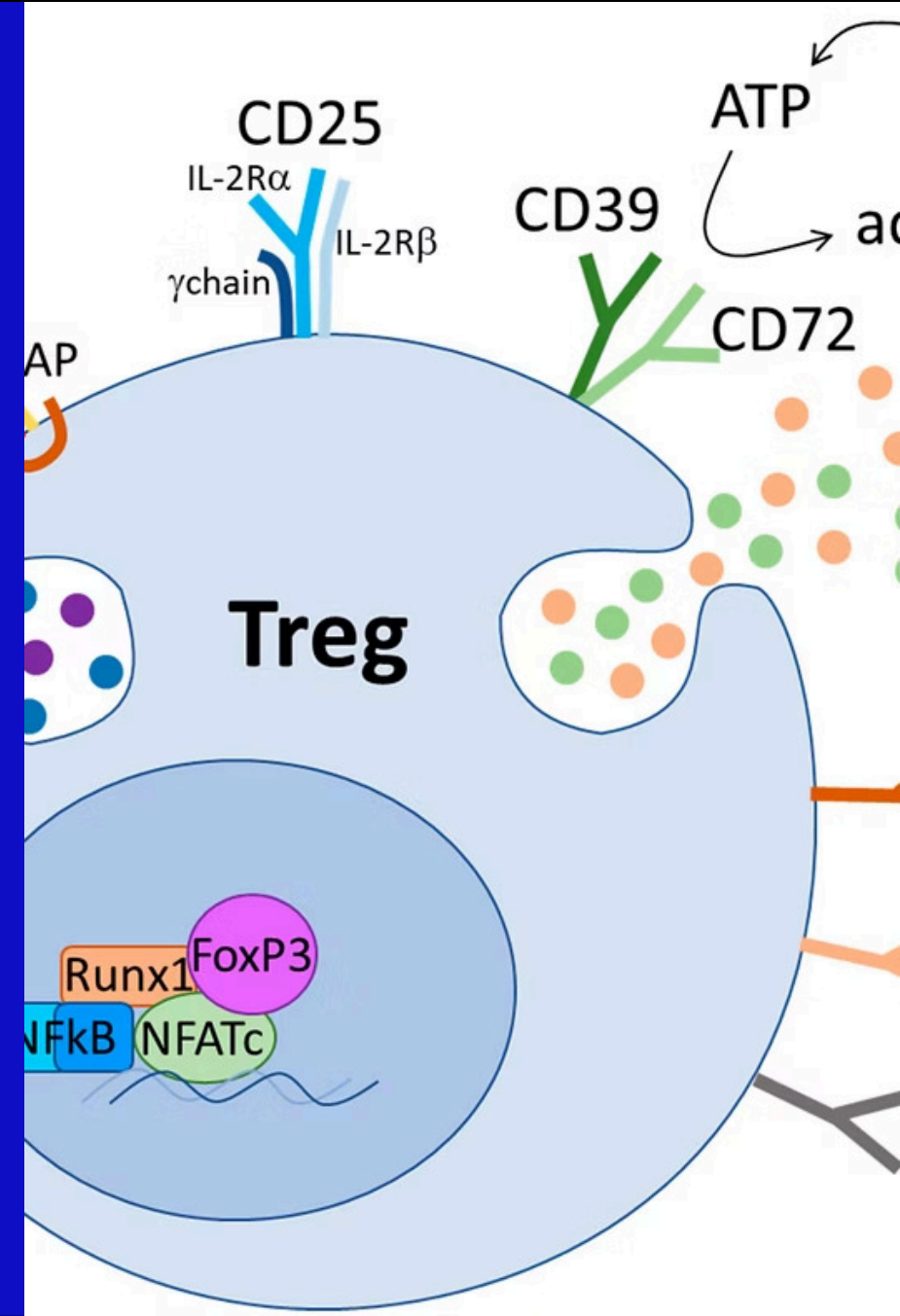
Linfócitos autorreativos que recebem Sinal 1 sem Sinal 2 (coestimulação) entram em paralisia funcional permanente.

## Deleção Periférica

Linfócitos cronicamente estimulados expressam Fas e sofrem apoptose via interação Fas-FasL.

## Células T Reguladoras

Tregs (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>) suprimem ativamente linfócitos autorreativos através de IL-10, TGF- $\beta$  e CTLA-4.





# Autoimunidade ≠ Doença Autoimune

## Autoimunidade

Presença de marcadores de resposta imune  
ao "self" (autoanticorpos, infiltrado linfocitário)

Comum em 5-10% da população saudável

Achado laboratorial ou histológico

## Doença Autoimune

### Tripé diagnóstico:

1. Presença de autoimunidade
2. Dano tecidual ou disfunção orgânica
3. Manifestações clínicas resultantes

# Etiopatogenia: Modelo Multifatorial



## Suscetibilidade Genética

HLA e genes não-HLA definem o risco, mas não são deterministas



## Gatilhos Ambientais

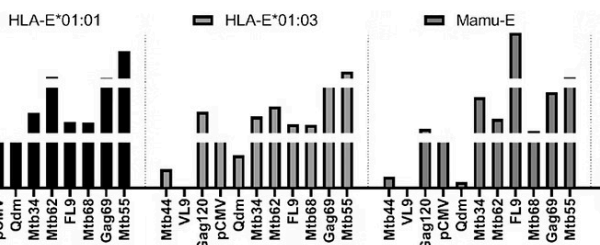
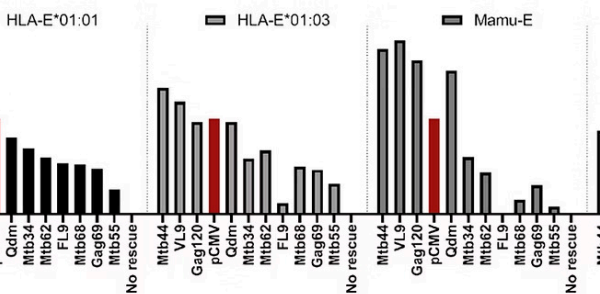
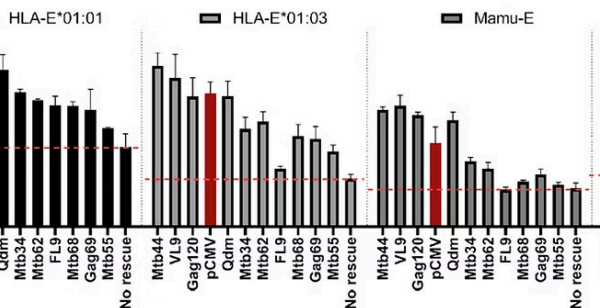
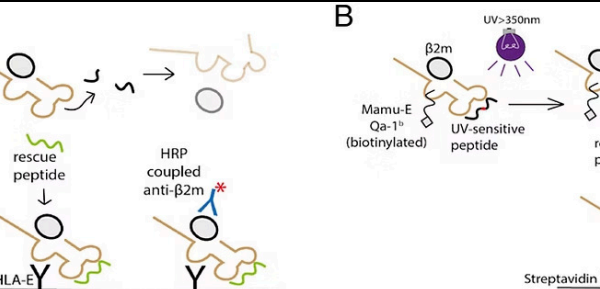
Infecções, disbiose e traumas físicos "puxam o gatilho"



## Fatores Hormonais

Estrogênio e cromossomo X explicam predominância feminina

**i** A quebra da tolerância requer violação simultânea de múltiplos checkpoints de segurança.



# Associações HLA Clássicas

## HLA-B27

**Espondilite Anquilosante:** 90-95% dos pacientes são B27+. Risco relativo >100x.

## HLA-DR3/DR4

**Diabetes Tipo 1:** Heterozigoto DR3/DR4 confere maior risco de destruição de células beta.

## HLA-DR4 (Epítipo Compartilhado)

**Artrite Reumatoide:** Facilita ligação a peptídeos citrulinados na sinóvia articular.

## HLA-DR3

**Lupus Eritematoso Sistêmico:** Risco relativo de aproximadamente 19%, especialmente em indivíduos caucasianos



# Mimetismo Molecular

## Conceito

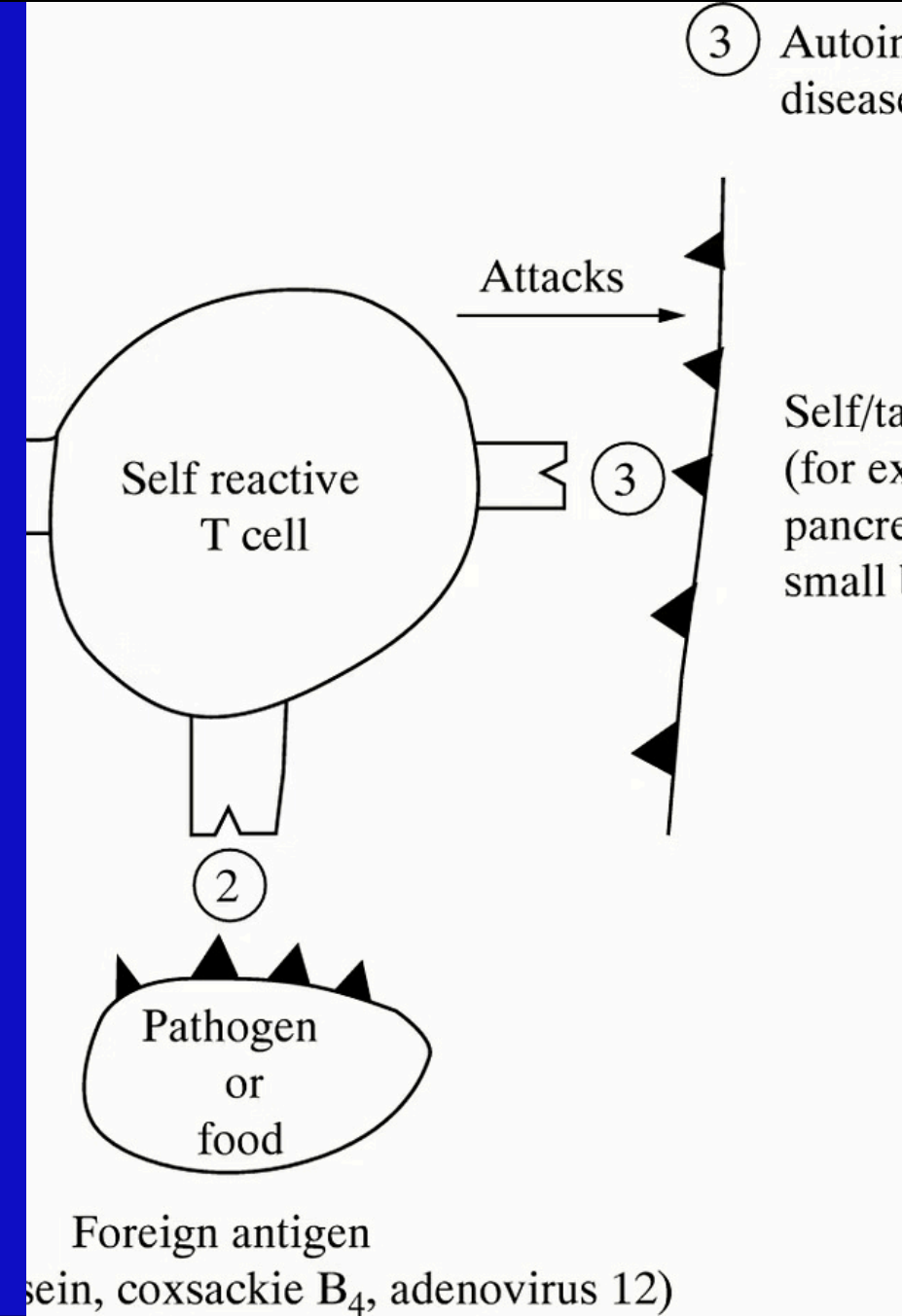
Semelhança estrutural entre antígeno de patógeno e autoantígeno

Resposta imune contra o microrganismo tem reação cruzada com tecido próprio

## Exemplo Clássico: Febre Reumática

Infecção por *Streptococcus pyogenes* gera anticorpos contra Proteína M bacteriana

Reação cruzada com miosina cardíaca (cardite) e proteínas dos núcleos da base (Coreia de Sydenham)



# Mecanismos de Lesão Tecidual

1

## Tipo II: Anticorpos contra Alvos Fixos

Opsonização, ativação do complemento ou disfunção celular

**Exemplos:** Anemia Hemolítica, Miastenia Gravis, Doença de Graves

2

## Tipo III: Imunocomplexos

Depósito de complexos Ag-Ac em tecidos com alta filtração

**Exemplos:** Nefrite Lúpica, Vasculite

3

## Tipo IV: Mediada por Células T

Citotoxicidade direta (CD8+) ou inflamação (CD4+ Th1/Th17)

**Exemplos:** Diabetes Tipo 1, Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla

The background of the top section is a blurred image of a doctor in a white coat with a stethoscope, overlaid with a network of blue lines and nodes, suggesting a medical or technological theme.

# MEDICAL INVESTIGATION

## Raciocínio Diagnóstico

### ● Anamnese Detalhada

Padrão temporal crônico,  
sintomas constitucionais,  
sintomas sentinela  
(Raynaud,  
fotossensibilidade, sicca)

### ● Exclusão de Mimetizadores

Infecções crônicas,  
neoplasias, fármacos  
indutores de  
autoimunidade

### ● Propedêutica Armada Racional

Exames guiados pela  
suspeita clínica, não como  
rastreamento indiscriminado

# Fator Antinuclear (FAN)

---

## Técnica

Imunofluorescência Indireta em células  
HEp-2

---

## Quando Solicitar

Suspeita moderada a alta de doença do  
tecido conjuntivo. Não é check-up.

---

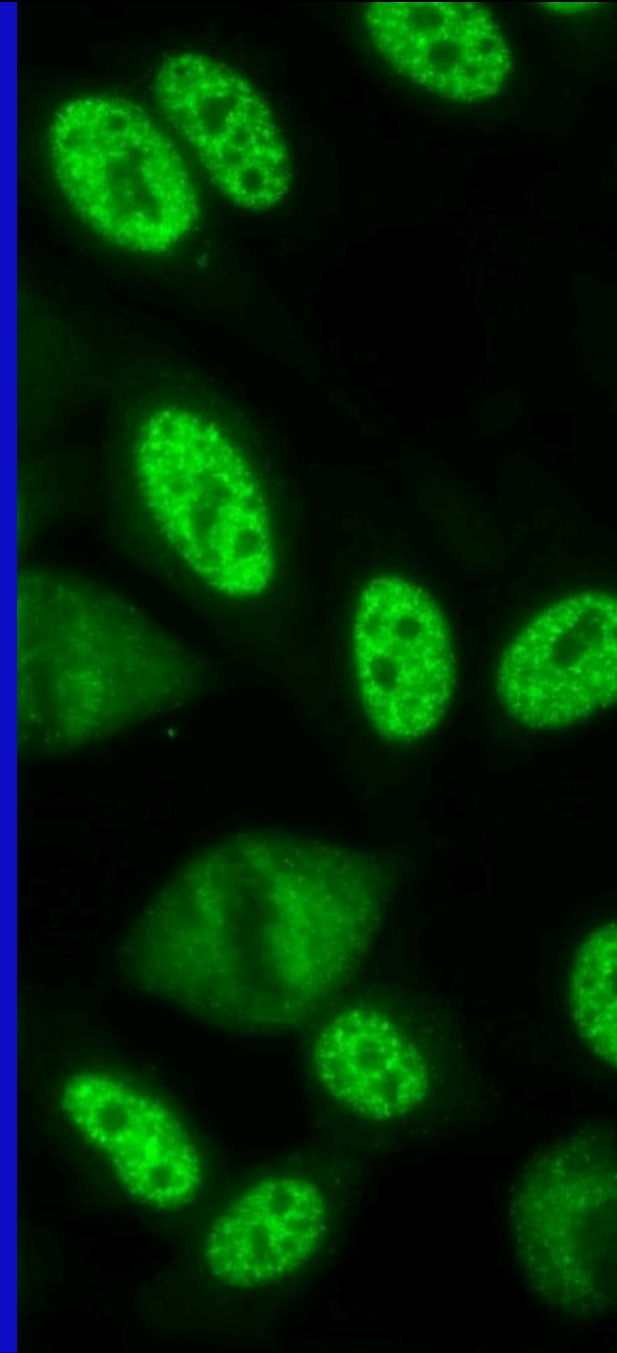
## Interpretação

Resultado + Título ( $\geq 1:160$  mais relevante) + Padrão (guia próximos exames)

**Centromérico:** Esclerose Sistêmica  
Limitada

**Nucleolar:** Esclerose Sistêmica Difusa

**Homogêneo:** Anti-dsDNA ou Anti-Histona



# Autoanticorpos Específicos

## Lúpus Eritematoso Sistêmico

**Anti-dsDNA:** Alta especificidade, flutua com atividade, correlaciona-se com nefrite

**Anti-Sm:** Alta especificidade, não flutua, critério diagnóstico

## Artrite Reumatoide

**Anti-CCP:** Especificidade >95%, valor prognóstico para doença erosiva

**Fator Reumatoide:** Sensível (70-80%), mas pouco específico

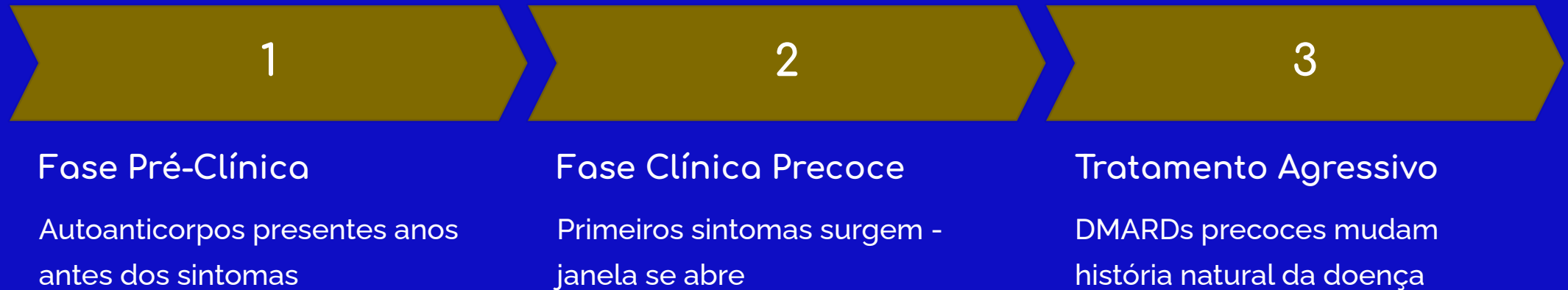
## Esclerose Sistêmica

**Anti-Scl-70:** Forma difusa, risco de fibrose pulmonar

**Anti-Centrômero:** Forma limitada (CREST), risco tardio de HAP

# Janela de Oportunidade

Período inicial da doença (6-12 meses) antes do dano tecidual irreversível



📌 Reconhecimento precoce e encaminhamento rápido são fundamentais para prevenir incapacidade e dano permanente.



# Lúpus Eritematoso Sistêmico

## Patogenia

Falha na depuração de células apoptóticas

Produção excessiva de Interferon tipo I

Formação de imunocomplexos (Tipo III)

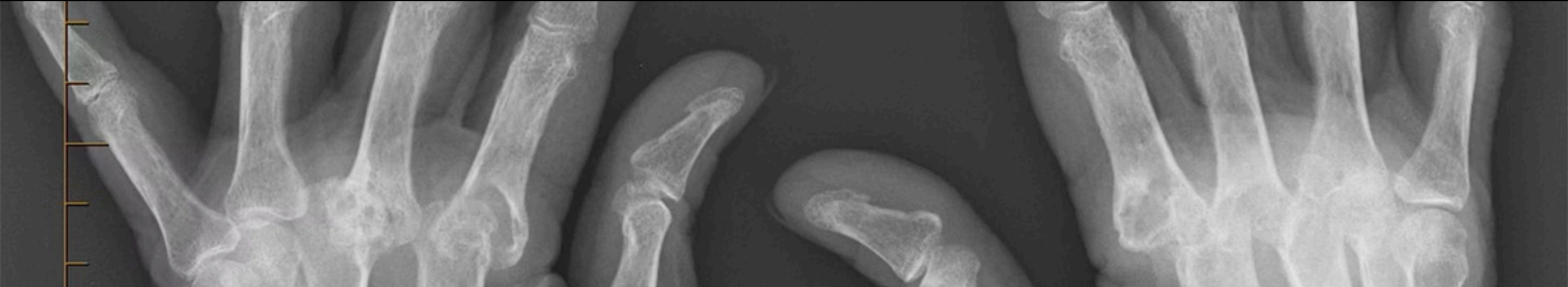
Anticorpos contra células sanguíneas (Tipo II)

## Manifestações Principais

- Rash malar, fotossensibilidade
- Poliartrite não erosiva
- Citopenias (leucopenia, anemia, plaquetopenia)
- Serosites (pleurite, pericardite)
- Nefrite lúpica (principal fator prognóstico)

# Lupus





# Artrite Reumatoide

## Patogenia

Citrulinação de proteínas na sinóvia apresentadas por HLA-DR4. Ativação de Th1/Th17 e formação de pannus inflamatório.

## Clínica

Poliartrite simétrica de pequenas articulações (MCF, IFP). Rigidez matinal >1 hora. Deformidades tardias.

## Laboratório

Anti-CCP (alta especificidade), FR (sensível), VHS e PCR elevados correlacionam-se com atividade.

# Doenças Órgão-Específicas

## Tireoidite de Hashimoto

Destrução tireoidiana por T CD8+ e anticorpos Anti-TPO. Hipotireoidismo com bócio.

## Doença de Graves

Anticorpo TRAb estimula receptor de TSH. Hipertireoidismo, exoftalmia, mixedema pré-tibial.

## Diabetes Tipo 1

T CD8+ destroem células beta-pancreáticas. Hiperglicemia, cetoacidose. HLA-DR3/DR4.

## Miastenia Gravis

Anti-AChR bloqueia junção neuromuscular. Fraqueza flutuante, ptose, diplopia, fadigabilidade.

# Estratégia Terapêutica Moderna

01

## Definir o Alvo

Remissão ou baixa atividade de doença (índices objetivos como DAS28)

02

## Ação Rápida

Início precoce de DMARDs, glicocorticoides em ponte para controle imediato

03

## Monitoramento Rigoroso

Reavaliação em intervalos curtos (1-3 meses)

04

## Ajuste Terapêutico

Intensificação se alvo não atingido (adicionar DMARD ou iniciar biológico)

 Abordagem **Treat-to-Target**: proativa, baseada em metas, alinhada à janela de oportunidade.

# Terapias Imunossupressoras

## DMARDs Convencionais

**Metotrexato:** Droga-âncora, acúmulo de adenosina anti-inflamatória

**Leflunomida:** Inibe síntese de pirimidinas, antiproliferativo seletivo

## Biológicos (bDMARDs)

**Anti-TNF:** Bloqueiam citocina mestre (risco de TB)

**Rituximabe:** Depleção de células B (Anti-CD20)

**Abatacepte:** Bloqueia coestimulação (Anti-B7)

## Sintéticos-Alvo (tsDMARDs)

**JAKinibs:** Orais, bloqueiam sinalização intracelular de múltiplas citocinas (risco de Herpes Zoster e eventos trombóticos)