

AUTOIMUNIDADE

prof. Rodrigo Niskier

Módulo 1: O Paradigma da Tolerância Imunológica

Introdução

O desafio central do sistema imunológico não é apenas reconhecer e eliminar patógenos ("não-self"), mas sim realizar essa tarefa sem atacar os trilhões de células e moléculas do próprio organismo ("self"). Essa capacidade de "ignorar o próprio" é um processo ativo, dinâmico e fundamental chamado **Tolerância Imunológica**. A autoimunidade surge de uma falha neste processo.

Tópico 1.1: O "Self" e o "Não-Self"

O sistema imune adaptativo (linfócitos T e B) reconhece o mundo através de receptores de altíssima especificidade (TCR e BCR). As moléculas que eles reconhecem são chamadas de antígenos. Quando um antígeno se origina do próprio corpo, é um **autoantígeno**.

O mecanismo primário de apresentação de antígenos aos linfócitos T é o **Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC)**, conhecido em humanos como **Antígeno Leucocitário Humano (HLA)**.

1. MHC de Classe I (MHC-I):

- **Expressão:** Em todas as células nucleadas do corpo.
- **Função:** Apresenta peptídeos derivados de proteínas *intracelulares* (citoplasmáticas).
- **Mensagem:** "Isto é o que estou produzindo internamente."
- **Público:** Linfócitos T CD8+ (Citotóxicos).
- **Relevância:** Se uma célula viralmente infectada ou tumoral apresenta um peptídeo estranho via MHC-I, ela é morta pelo T CD8+. Na autoimunidade, ela pode erroneamente apresentar um autoantígeno normal, levando ao ataque (ex: Diabetes Mellitus Tipo 1).

2. MHC de Classe II (MHC-II):

- **Expressão:** Restrita às Células Apresentadoras de Antígenos (APCs) profissionais (células dendríticas, macrófagos, linfócitos B).
- **Função:** Apresenta peptídeos derivados de proteínas *extracelulares* (capturadas por fagocitose/endocitose).
- **Mensagem:** "Isto é o que encontrei no ambiente externo."
- **Público:** Linfócitos T CD4+ (Auxiliares/Helpers).
- **Relevância:** As APCs processam tanto patógenos quanto detritos celulares (que contêm autoantígenos). A decisão de ativar ou não um T CD4+ contra esse peptídeo é o ponto central da tolerância.

Tópico 1.2: Tolerância Central

É o primeiro filtro, ocorrendo nos órgãos linfoides primários (Timo e Medula Óssea) durante a maturação dos linfócitos. É um processo de "educação" rigoroso.

A. Linfócitos T (Educação no Timo):

Os precursores de linfócitos T (timócitos) migram para o timo e sofrem dois processos de seleção:

1. Seleção Positiva (no córtex tímico):

- **Teste:** O timócito é capaz de reconhecer moléculas de MHC-I ou MHC-II próprias?
- **Resultado "Sim":** Sobrevive. Isso garante que o sistema imune seja "restrito ao MHC próprio", ou seja, só reconhecerá antígenos apresentados pelas moléculas de HLA do próprio indivíduo.
- **Resultado "Não":** Morre por apoptose ("morte por negligência").

2. Seleção Negativa (na medula tímica):

- **Teste:** O timócito (que passou na seleção positiva) liga-se com *alta afinidade* a um complexo [MHC-próprio + peptídeo-próprio]?
- **Resultado "Sim" (alta afinidade):** É autorreativo e perigoso. Sofre deleção clonal (apoptose). Este é o principal mecanismo de eliminação de linfócitos T autorreativos.
- **Resultado "Não" (baixa/média afinidade):** É seguro. Matura e é liberado para a periferia.
- **O Papel do AIRE:** Como o timo apresenta peptídeos do pâncreas, tireoide ou retina? Através do gene **AIRE (Autoimmune Regulator)**. Ele é um fator de transcrição expresso nas células epiteliais da medula tímica (mTECs) que induz a expressão de milhares de "antígenos tecido-específicos" (TSAs).
- **Implicação Clínica (DCNs):** A mutação no gene *AIRE* causa a Síndrome Poliendócrina Autoimune tipo 1 (APS-1), uma doença devastadora onde múltiplos órgãos endócrinos são atacados. Isso demonstra de forma inequívoca a importância da seleção negativa.

B. Linfócitos B (Educação na Medula Óssea):

Linfócitos B imaturos que expressam um Receptor de Célula B (BCR) que reconhece fortemente autoantígenos na medula óssea sofrem:

1. **Edição de Receptor (Mecanismo principal):** A célula recebe uma "segunda chance". Ela reativa seus genes de recombinação (RAG) e troca a cadeia leve do seu BCR, gerando uma nova especificidade. Se a nova especificidade não for autorreativa, a célula sobrevive.
2. **Deleção Clonal (Apoptose):** Se a edição falhar, a célula é deletada.
3. **Anergia:** A célula sobrevive, mas é funcionalmente "desligada".

Tópico 1.3: Tolerância Periférica

A tolerância central não é perfeita; alguns linfócitos autorreativos escapam para a periferia (linfonodos, baço, tecidos). Mecanismos secundários são necessários para prevenir a ativação desses linfócitos "fugitivos".

1. Anergia Clonal (Falta de Coestimulação):

- Para um linfócito T ser plenamente ativado, ele precisa de dois sinais:
 - **Sinal 1:** TCR reconhecendo o [MHC + peptídeo].
 - **Sinal 2:** Moléculas coestimuladoras, primariamente **CD28** (no T) ligando-se a **B7 (CD80/CD86)** (na APC).
- APCs "em repouso" (que capturam autoantígenos na ausência de infecção/inflamação) expressam pouco ou nenhum B7.
- Quando um T autorreativo reconhece seu antígeno (Sinal 1) sem o Sinal 2, ele não é ativado; ao contrário, entra em estado de **anergia** (paralisia funcional permanente).

2. Deleção Periférica (Morte Celular Induzida por Ativação - AICD):

- Linfócitos T cronicamente estimulados (como pode ocorrer na autoimunidade) começam a expressar receptores de morte, como o **Fas (CD95)**. Seus vizinhos expressam o **Fas-Ligante (FasL)**. A interação Fas-FasL dispara a apoptose. É um mecanismo de "desligar" a resposta imune.

3. Supressão Ativa por Células T Reguladoras (Tregs) - O Mecanismo Crucial:

- Este é o principal mecanismo de tolerância periférica ativa.
- **Quem são:** Um subgrupo especializado de Linfócitos T CD4+.
- **Marcadores:** Expressam CD4, **CD25** (receptor de IL-2 de alta afinidade) e, o mais importante, o fator de transcrição **FOXP3**.
- **Função:** Patrulhar o organismo e suprimir ativamente a ativação e proliferação de outros linfócitos autorreativos.
- **Mecanismos de Supressão:**
 - Secreção de citocinas anti-inflamatórias (ex: **IL-10**, **TGF-β**).
 - Atuam como "esponjas" de IL-2, consumindo-a e privando outras células T de seu principal fator de crescimento.
 - Expressam **CTLA-4** (um "freio" imunológico) que se liga ao B7 (CD80/86) com afinidade muito maior que o CD28, "roubando" o Sinal 2 de outras células T.
- **Implicação Clínica (DCNs):** Mutações no gene *FOXP3* causam a Síndrome IPEX (Imunodesregulação, Poliendocrinopatia, Enteropatia, Ligada ao X). Pacientes (geralmente meninos) desenvolvem autoimunidade sistêmica e fatal precoce, provando que a regulação ativa é essencial para a saúde.

Tópico 1.4: Definição de Autoimunidade vs. Doença Autoimune

Este é um conceito fundamental para o raciocínio clínico.

1. Autoimunidade (O Fenômeno):

- Refere-se *apenas* à presença de marcadores de resposta imune ao "self".
- É um achado laboratorial (ex: autoanticorpos detectáveis) ou histológico (infiltrado linfocitário).
- **É comum:** Um percentual significativo da população saudável (5-10%) possui autoanticorpos em baixos títulos (ex: FAN positivo) sem qualquer sintoma.
- A autoimunidade é a *perda da tolerância*, mas não necessariamente a doença.

2. Doença Autoimune (A Patologia):

- É o tripé: **(1) Presença de Autoimunidade + (2) Dano Tecidual ou Disfunção Orgânica** causado por essa resposta autoimune + **(3) Manifestações Clínicas** resultantes desse dano.
- É a autoimunidade que se torna patogênica e clinicamente aparente.

Conclusão do Módulo 1: A tolerância é um processo multifacetado, com "checkpoints" redundantes (central e periférico). A doença autoimune só ocorre quando esses múltiplos mecanismos de controle falham, permitindo que uma resposta imune autorreativa seja iniciada, mantida e cause dano tecidual.

Módulo 2: A Quebra da Tolerância – Etiopatogenia das Doenças Autoimunes

Introdução

A tolerância imunológica é robusta. Para que ela falhe a ponto de gerar doença, múltiplos "checkpoints" de segurança precisam ser violados simultaneamente. A etiopatogenia das doenças autoimunes não segue um modelo de causa única, mas sim um **modelo multifatorial**, que envolve a interação complexa entre uma predisposição genética, fatores ambientais (gatilhos) e um contexto hormonal/imunológico permissivo.

Tópico 2.1: Suscetibilidade Genética

A genética não é determinista (com raras exceções), mas define a suscetibilidade. Se um gêmeo monozigótico tem Lúpus, o outro tem cerca de 20-40% de chance de desenvolvê-lo (concordância), provando que os genes são importantes, mas não são tudo.

A. Associação Principal: Sistema HLA (MHC)

Esta é, de longe, a associação genética mais forte e consistente na autoimunidade.

- **Mecanismo:** Lembre-se (Módulo 1) que as moléculas de HLA (MHC) são responsáveis por "apresentar" peptídeos aos linfócitos T. Certas variantes alélicas de HLA (ex: HLA-DR4) possuem "fendas de ligação" (o *groove*) que são particularmente eficientes em acomodar e apresentar um *autoantígeno* específico.
- Se um indivíduo possui um HLA que apresenta fortemente um peptídeo próprio (ex: da insulina), ele tem um risco muito maior de ativar linfócitos T autorreativos contra esse peptídeo.
- **Exemplos Clínicos Clássicos:**
 - **Espondilite Anquilosante (EA):** Associação com **HLA-B27**. É a associação mais forte conhecida. Cerca de 90-95% dos pacientes com EA são HLA-B27 positivos. O risco relativo de um indivíduo B27+ desenvolver EA é >100 vezes o da população geral.
 - **Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1):** Associação com **HLA-DR3** e **HLA-DR4**. Ter ambos (heterozigoto DR3/DR4) confere o maior risco.
 - **Artrite Reumatoide (AR):** Associação com alelos **HLA-DR4** (como *0401, *0404) e **HLA-DR1**. Esses alelos compartilham uma sequência de aminoácidos na fenda de ligação, conhecida como "**Epítopo Compartilhado**" (**Shared Epitope**), que facilita a ligação a peptídeos citrulinados (ver Módulo 4).

B. Associações com Genes Não-HLA

Polimorfismos (variações normais) em genes que regulam o sistema imune também contribuem para o risco, embora com menor intensidade que o HLA. Eles geralmente afetam "temas" funcionais:

1. Regulação da Ativação Linfocitária:

- **PTPN22:** Codifica uma tirosina fosfatase que atua como um regulador *negativo* da sinalização do TCR. Variantes associadas à autoimunidade (AR, DM1) são *menos* eficazes em frear a ativação do linfócito T.
- **CTLA-4:** (Ver Módulo 1). É o "freio" expresso nas Tregs. Polimorfismos que reduzem sua função diminuem o limiar de ativação de células T.

2. Sinalização de Citocinas:

- **IL2RA:** Codifica o CD25, a cadeia alfa do receptor de IL-2. Essencial para a sobrevivência e função das Tregs (que consomem IL-2). Variantes associadas à Esclerose Múltipla afetam a função das Tregs.

3. Depuração de Antígenos e Imunocomplexos:

- **Deficiências de Componentes Iniciais do Complemento (C1q, C4, C2):** Esta é uma associação genética forte com o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). O Complemento (via clássica) é vital para "limpar" (opsonizar) células apoptóticas e imunocomplexos. Na sua ausência,

detritos celulares (autoantígenos) acumulam-se, estimulando cronicamente o sistema imune.

Tópico 2.2: Fatores Ambientais e Gatilhos

A genética "arma a arma", mas o ambiente "puxa o gatilho". A infecção é o gatilho mais bem estabelecido.

1. Mimetismo Molecular (O Conceito Central):

- **Definição:** Uma semelhança estrutural (sequência de aminoácidos ou conformação 3D) entre um antígeno de um patógeno e um autoantígeno.
- **Mecanismo:** O organismo monta uma resposta imune vigorosa e apropriada contra um microrganismo (ex: *Streptococcus pyogenes*). Os anticorpos e linfócitos T gerados nesta resposta (Sinal 1 + Sinal 2) passam a ter "reação cruzada", reconhecendo e atacando o autoantígeno similar.
- **Exemplo Clínico Clássico: Febre Reumática.** A infecção de garganta pelo *S. pyogenes* (Faringite) gera anticorpos contra a Proteína M bacteriana. Esses anticorpos têm reação cruzada com proteínas humanas, como a miosina cardíaca (causando cardite) e proteínas dos núcleos da base (causando a Coreia de Sydenham).

2. Ativação de Espectadores (Bystander Activation):

- **Mecanismo:** Uma infecção viral (ex: Coxsackievirus no pâncreas) causa dano tecidual. Células locais morrem e liberam DAMPs (Padrões Moleculares Associados ao Dano) e PAMPs (Padrões Moleculares Associados a Patógenos) são liberados.
- Isso ativa fortemente as APCs locais (células dendríticas), que passam a expressar B7 (Sinal 2).
- Essas APCs ativadas fagocitam *tudo* no local: restos virais e autoantígenos (ex: peptídeos da insulina).
- Elas migram para o linfonodo e apresentam o autoantígeno com Sinal 1 + Sinal 2, ativando linfócitos T autorreativos "espectadores" que haviam escapado da tolerância central (e estavam anérgicos pela falta do Sinal 2).

3. Liberação de Antígenos Sequestrados:

- Existem "santuários imunológicos" no corpo onde antígenos não são normalmente expostos ao sistema imune (ex: câmara anterior do olho, testículos, SNC).
- Um trauma físico que rompe essa barreira (ex: trauma penetrante no olho) expõe esses antígenos "novos" ao sistema imune.
- Como esses antígenos não participaram da tolerância central no timo, eles são vistos como estranhos, e uma resposta autoimune é montada.

- **Exemplo Clínico: Oftalmia Simpática.** Um trauma no Olho A leva à autoimunidade. Semanas depois, o sistema imune ataca o Olho B (o olho saudável) por reconhecer os mesmos antígenos.
4. **Disbiose (Microbiota):**
- Este é um campo emergente, mas central. A composição da microbiota intestinal regula profundamente o balanço do sistema imune sistêmico.
 - **Mecanismo (Hipótese "Leaky Gut"):** Alterações na microbiota (disbiose) podem comprometer a integridade da barreira epitelial intestinal. Isso permite a translocação de componentes bacterianos (como LPS) para a circulação, causando inflamação sistêmica de baixo grau. Além disso, o balanço entre células Th17 (pró-inflamatórias) e Tregs (reguladoras) na lâmina própria intestinal é perdido, favorecendo a autoimunidade.

Tópico 2.3: Fatores Hormonais

A esmagadora maioria das doenças autoimunes é mais prevalente em mulheres (ex: LES 9:1, Sjögren 9:1, Tireoidite de Hashimoto ~10:1).

- **Estrogênio:** Parece ter um efeito imunoestimulatório, favorecendo a sobrevivência de linfócitos B autorreativos e a produção de anticorpos (respostas Th2).
- **Cromossomo X:** Mulheres possuem duas cópias (XX). O cromossomo X contém muitos genes cruciais para o sistema imune (ex: *TLR7*, *FOXP3*). Embora um X deva ser inativado (lionização), esse processo pode ser "imperfeito", levando a uma expressão duplicada de certos genes imunes, aumentando a reatividade basal.

Tópico 2.4: Mecanismos de Lesão Tecidual (A Ponte com Gell & Coombs)

Uma vez que a tolerância é quebrada e a resposta autoimune é ativada, o dano ao tecido (a doença) ocorre através dos mecanismos clássicos de hipersensibilidade.

- **Tipo II: Hipersensibilidade mediada por Anticorpos (contra alvos fixos):**
 - **Mecanismo:** Autoanticorpos (IgG ou IgM) ligam-se a autoantígenos expressos na *superfície de células* ou na *matriz extracelular*.
 - **Formas de Dano:**
 1. **Opsonização e Fagocitose:** O anticorpo "marca" a célula (ex: hemácia, plaqueta) para destruição por fagócitos no baço.
 - *Exemplos:* Anemia Hemolítica Autoimune (AHA), Púrpura Trombocitopênica Imune (PTI).
 2. **Ativação do Complemento:** O anticorpo liga-se, ativa a via clássica do complemento, formando o Complexo de Ataque à Membrana (MAC) e causando lise celular.

- *Exemplo:* Síndrome de Goodpasture (anticorpo anti-membrana basal glomerular nos rins e pulmões).

3. **Disfunção Celular Mediada por Anticorpo (sem destruição):**

- *Bloqueio de Receptor:* **Miastenia Gravis**. O anticorpo bloqueia o receptor de acetilcolina na junção neuromuscular, causando fraqueza.
- *Estímulo de Receptor:* **Doença de Graves**. O anticorpo (TRAb) mimetiza o TSH e estimula cronicamente o receptor de TSH na tireoide, causando hipertireoidismo.

● **Tipo III: Hipersensibilidade mediada por Imunocomplexos:**

- **Mecanismo:** Autoanticorpos ligam-se a autoantígenos *solúveis* (ex: DNA, nucleoproteínas) na circulação.
- **Patogênese:** Formam-se **imunocomplexos** (Antígeno-Anticorpo). Quando em excesso (ou quando a depuração falha), esses complexos depositam-se em tecidos, tipicamente em locais de alta filtração/turbulência.
- **Locais Clássicos:** Glomérulos renais, articulações (sinóvia), pequenos vasos da pele.
- **Dano:** O complexo depositado ativa o Complemento (gerando C3a, C5a) e recruta neutrófilos. Os neutrófilos tentam "comer" o complexo (fagocitose frustrada) e degranulam, liberando enzimas lisossômicas e radicais livres, causando inflamação e dano (vasculite, glomerulonefrite).
- **Exemplo Clássico:** **Nefrite Lúpica** (depósito de complexos anti-dsDNA no glomérulo).

● **Tipo IV: Hipersensibilidade mediada por Células T:**

- **Mecanismo:** O dano é causado *diretamente* pelos linfócitos T autorreativos, não por anticorpos.
- **Formas de Dano:**
 1. **Citotoxicidade Direta (Linfócitos T CD8+):** Um T CD8+ autorreativo reconhece [MHC-I + autoantígeno] na superfície de uma célula-alvo (ex: célula beta-pancreática) e a mata usando perforinas e granzimas.
 - *Exemplos:* **Diabetes Mellitus Tipo 1, Tireoidite de Hashimoto.**
 2. **Inflamação Mediada por T CD4+ (Th1 e Th17):** Um T CD4+ autorreativo reconhece [MHC-II + autoantígeno] em uma APC no tecido-alvo (ex: sinóvia articular). Ele secreta citocinas pró-inflamatórias (IFN- γ , TNF- α , IL-17) que ativam e recrutam macrófagos. São os macrófagos ativados que, em última análise, causam a maior parte do dano tecidual.
 - *Exemplos:* **Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla.**

Conclusão do Módulo 2: A autoimunidade é uma "tempestade perfeita" onde a suscetibilidade genética (HLA e outros) encontra um gatilho ambiental (infecção, disbiose) em um contexto hormonal permissivo (feminino). A falha da tolerância resulta em respostas patogênicas (Tipos II, III ou IV) que determinam a manifestação clínica da doença.

Módulo 3: O Raciocínio Diagnóstico em Autoimunidade

Introdução

O diagnóstico de uma doença autoimune (DAI) é um exercício de síntese clínica. Ele raramente é feito por um único exame. As DAIs são notórias "grandes imitadoras", podendo mimetizar infecções, neoplasias ou distúrbios metabólicos. Alinhado às DCNs, o foco deste módulo é o uso racional da propedêutica armada, partindo sempre de uma anamnese e exame físico detalhados.

Tópico 3.1: O Papel da Anamnese e Exame Físico

A suspeita clínica é o pilar que sustenta todo o processo diagnóstico.

- **Padrão Temporal:** A maioria das DAIs são **crônicas**, marcadas por períodos de **remissão e exacerbação** ("flares"). A anamnese deve investigar a evolução dos sintomas ao longo de meses ou anos.
- **Sintomas Constitucionais:** A presença de inflamação sistêmica crônica frequentemente se manifesta como:
 - Fadiga (astenia) intensa e desproporcional.
 - Febre de origem obscura (não infecciosa).
 - Perda ponderal inexplicada.
 - Adinamia e mialgia difusa.
- **Sintomas "Sentinela":** Certos achados são altamente sugestivos e devem elevar a suspeita:
 - **Fenômeno de Raynaud:** Vasoespasmo trifásico (palidez, cianose, rubor) de extremidades ao frio ou estresse. Pode ser primário (benigno) ou secundário a uma DAI (especialmente Esclerose Sistêmica, mas também LES e outras).
 - **Fotossensibilidade:** Eritema cutâneo exagerado após exposição solar (típico do Lúpus).
 - **Sintomas Secos (Sicca):** Olhos secos (xerofthalmia) e boca seca (xerostomia), sugerindo Síndrome de Sjögren.
 - **Poliartrite Inflamatória:** Dor articular com rigidez matinal prolongada (>1 hora), edema e calor (sugere Artrite Reumatoide, LES).
- **Exclusão de Mimetizadores:** A anamnese deve ativamente buscar e excluir:
 - **Infecções:** Especialmente crônicas (Hepatites B/C, HIV, Tuberculose, Endocardite).

- **Neoplasias:** Síndromes paraneoplásicas podem mimetizar qualquer DAI (ex: Dermatomiosite associada a neoplasia oculta em idosos).
- **Fármacos:** O Lúpus Induzido por Drogas (ex: Hidralazina, Procainamida) é um diagnóstico diferencial importante.

Tópico 3.2: O Laboratório de Autoimunidade

O laboratório não faz diagnóstico, ele o *confirma* ou *estratifica*. A solicitação deve ser guiada pela suspeita clínica.

A. Provas de Atividade Inflamatória (Inespecíficas)

Indicam se há inflamação sistêmica, mas não a sua causa.

1. Velocidade de Hemossedimentação (VHS):

- **Mecanismo:** Medida indireta da inflamação. Proteínas de fase aguda (como fibrinogênio) diminuem a carga negativa das hemácias, fazendo-as empilhar (formação de *rouleaux*) e sedimentar mais rápido.
- **Perfil:** Sobe lentamente, cai lentamente.
- **Uso Clínico:** Excelente para monitorar doenças crônicas (ex: Artrite Reumatoide, Polimialgia Reumática, Lúpus).
- **Limitações:** Influenciado por muitos fatores (anemia, idade, gestação, gamopatias).

2. Proteína C Reativa (PCR):

- **Mecanismo:** Proteína de fase aguda real, sintetizada pelo fígado sob estímulo da IL-6.
- **Perfil:** Sobe rapidamente (horas), cai rapidamente.
- **Uso Clínico:** Excelente para detectar inflamação/infecção *aguda*. Muito elevada na Artrite Reumatoide.
- **Pérola Clínica:** No Lúpus (LES), a PCR é tipicamente *normal ou baixa* (devido à interferência do Interferon tipo I), *a menos que* o paciente tenha uma infecção associada ou serosite (pleurite/pericardite). Uma PCR alta em um paciente lúpico deve sempre levantar suspeita de infecção.

B. Fator Antinuclear (FAN / ANA)

É o principal teste de *triagem* para doenças autoimunes sistêmicas.

- **Técnica (Padrão-Ouro):** Imunofluorescência Indireta (IFI) em células HEp-2 (células de carcinoma laríngeo humano). Essas células são ideais por possuírem núcleos grandes e estarem em constante divisão, expondo todos os antígenos do ciclo celular.
- **Quando Solicitar:** *Apenas* quando a suspeita clínica de uma doença do tecido conjuntivo (LES, Sjögren, Esclerose Sistêmica, Miopatias) for moderada a alta. **Não é um teste de check-up.**

- **Como Interpretar (Três Componentes):**

1. **Resultado:** Positivo ou Negativo.
2. **Título:** A diluição do soro onde a fluorescência ainda é visível (1:40, 1:80, 1:160, 1:320...).
 - Títulos baixos ($\leq 1:80$) são inespecíficos e podem estar presentes em 10-15% da população saudável, aumentando com a idade.
 - Títulos $\geq 1:160$ são considerados clinicamente mais relevantes.
3. **Padrão:** O "mapa" da fluorescência no núcleo/citoplasma. É a pista mais importante para o próximo passo investigativo.
 - **Nuclear Pontilhado Fino:** O mais comum. Inespecífico. Pode ser associado a Anti-Ro, Anti-La.
 - **Nuclear Pontilhado Grosso:** Sugere Anti-RNP (Doença Mista) ou Anti-Sm (Lúpus).
 - **Nuclear Homogêneo:** Sugere Anti-dsDNA ou Anti-Histona (Lúpus induzido por drogas).
 - **Centromérico:** Altamente específico para a forma limitada da Esclerose Sistêmica (Síndrome CREST).
 - **Nucleolar:** Sugere Esclerose Sistêmica difusa (Anti-Scl-70).
 - **Citoplasmático:** Sugere Miopatias (Anti-Jo-1) ou Lúpus (Anti-Ribossomal P).

C. Autoanticorpos Específicos (Painel ENA e outros)

São testes de *confirmação* e *especificação*, geralmente solicitados após um FAN positivo ou sob forte suspeita clínica.

- **Associados ao Lúpus (LES):**
 - **Anti-dsDNA (DNA nativo):** Alta especificidade para LES. Seus títulos flutuam e se correlacionam com a atividade da doença, especialmente com a Nefrite Lúpica.
 - **Anti-Sm (Smith):** Alta especificidade para LES (é um critério diagnóstico). Não se correlaciona com a atividade da doença.
- **Associados ao Sjögren e Lúpus Cutâneo:**
 - **Anti-Ro (SSA) e Anti-La (SSB):** Presentes na Síndrome de Sjögren e Lúpus (especialmente cutâneo).
 - **Implicação Clínica (DCNs):** A pesquisa é *obrigatória* em gestantes com suspeita de DAI, pois o Anti-Ro atravessa a placenta e pode causar Lúpus Neonatal, cursando com Bloqueio Atrioventricular Congênito (BAVT).
- **Associados à Esclerose Sistêmica (ES):**
 - **Anti-Scl-70 (Anti-Topoisomerase I):** Marcador da forma Difusa da ES (maior risco de fibrose pulmonar).

- **Anti-Centrômero:** Marcador da forma Limitada da ES (Síndrome CREST).
- **Associado à Doença Mista do Tecido Conjuntivo (DMTC):**
 - **Anti-U1-RNP:** Presente em altos títulos. A DMTC se caracteriza por uma sobreposição de sintomas (LES + ES + Polimiosite).
- **Associado às Miopatias Inflamatórias:**
 - **Anti-Jo-1:** Marcador da Síndrome Anti-Sintetase (uma forma de Polimiosite/Dermatomiosite com "mão de mecânico", Raynaud e doença pulmonar).

D. Fator Reumatoide (FR) e Anti-CCP

Focados na investigação de Artrite Reumatoide (AR).

- **Fator Reumatoide (FR):**
 - **O que é:** Um autoanticorpo (geralmente IgM) que ataca a porção Fc de outros anticorpos IgG.
 - **Sensibilidade:** Boa (presente em 70-80% dos pacientes com AR).
 - **Especificidade: Baixa.** Pode ser positivo em Síndrome de Sjögren, infecções crônicas (Hepatite C), endocardite e em idosos saudáveis.
- **Anti-CCP (Anticorpo Anti-Peptídeo Citrulinado Cíclico):**
 - **O que é:** Anticorpo contra proteínas que sofreram citrulinação (uma modificação pós-traducional).
 - **Sensibilidade:** Similar ao FR.
 - **Especificidade: Altíssima (>95%)** para Artrite Reumatoide.
 - **Valor Prognóstico:** Sua presença indica maior risco de doença erosiva e mais agressiva. Pode positivar até 10 anos antes do início dos sintomas.

Tópico 3.3: O Conceito de "Janela de Oportunidade"

Este é um dos conceitos mais importantes da reumatologia moderna, alinhado ao princípio das DCNs de "Atenção Integral à Saúde" (prevenção e promoção).

- **Definição:** Refere-se ao período inicial da doença (ex: primeiros 6-12 meses da Artrite Reumatoide) *antes* que ocorra dano tecidual irreversível (ex: erosões ósseas, fibrose pulmonar, dano renal crônico).
- **Fase Pré-Clínica:** Em muitas DAIs, a autoimunidade (positividade de autoanticorpos como Anti-CCP ou FAN) precede os sintomas em anos.
- **Fase Clínica Precoce:** Quando os primeiros sintomas (ex: artralgia, rigidez) surgem, a "janela" se abre.
- **Importância Terapêutica:** O tratamento agressivo e precoce com Drogas Modificadoras do Curso da Doença (DMARDs) dentro desta janela não visa apenas aliviar sintomas, mas *mudar a história natural da doença*, induzir remissão profunda e prevenir a incapacidade física e o dano orgânico permanente.

- **Implicação para o Médico Generalista:** O reconhecimento precoce de padrões sugestivos de DAI (ex: poliartrite inflamatória) e o encaminhamento rápido ao especialista são fundamentais para que o paciente se beneficie desta janela terapêutica.

Conclusão do Módulo 3: O diagnóstico autoimune é um quebra-cabeça. Os sintomas do paciente (Módulo 3.1) guiam a solicitação de exames (Módulo 3.2), que devem ser interpretados em conjunto, e não isoladamente. O objetivo final é diagnosticar precocemente para agir dentro da "janela de oportunidade" (Módulo 3.3).

Módulo 4: Protótipos Clínicos de Doenças Autoimunes

Introdução

As doenças autoimunes (DAIs) manifestam-se clinicamente ao longo de um vasto espectro, desde o ataque focado em um único receptor celular até a inflamação sistêmica descontrolada. Para fins didáticos, dividimos essas doenças em dois grandes grupos: as sistêmicas (ou não órgão-específicas) e as órgão-específicas.

Tópico 4.1: O Espectro Sistêmico (Doenças do Tecido Conjuntivo)

Estas doenças caracterizam-se pelo envolvimento multissistêmico, frequentemente mediado por autoanticorpos contra antígenos intracelulares (especialmente nucleares) e pela deposição de imunocomplexos.

A. Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)

- **Conceito:** É a doença autoimune prototípica. Uma doença inflamatória crônica, multissistêmica, caracterizada por uma profunda quebra da tolerância de células B e T, levando à produção de múltiplos autoanticorpos (especialmente antinucleares).
- **Patogenia (Integração Módulos 1-3):**
 - **Gatilho:** Falha na **depuração de células apoptóticas** (Módulo 2).
 - **Autoantígenos:** Liberação de antígenos nucleares (DNA, histonas, ribonucleoproteínas).
 - **Resposta Imune:** Produção excessiva de Interferon tipo I (IFN- α) por células dendríticas plasmocitoides, que estimula cronicamente linfócitos B e T.
 - **Dano (Hipersensibilidade):**
 - **Tipo III:** Formação de imunocomplexos (ex: Anti-dsDNA + DNA) que se depositam em tecidos (glomérulos, pele, articulações), ativam o complemento (C3 e C4 baixos) e causam inflamação (Nefrite, Vasculite).

- **Tipo II:** Anticorpos contra células sanguíneas (Anti-hemácias, Anti-plaquetas) levam à sua destruição (Anemia Hemolítica, Plaquetopenia).
- **Clínica (Polimorfismo):** O LES pode afetar qualquer órgão.
 - **Constitucionais:** Fadiga, febre, perda ponderal.
 - **Cutâneos:** *Rash* malar ("asa de borboleta"), fotossensibilidade, lúpus discoide.
 - **Musculoesqueléticos:** Poliartrite simétrica, *não erosiva* (diferente da AR), acometendo mãos e joelhos.
 - **Hematológicos:** Leucopenia/Linfopenia (comum), Anemia Hemolítica Autoimune, Trombocitopenia Imune.
 - **Serosites:** Pleurite (dor torácica ventilatório-dependente) ou Pericardite.
 - **Renal (Nefrite Lúpica):** O principal fator prognóstico. Varia de proteinúria leve a síndrome nefrótica ou glomerulonefrite rapidamente progressiva (nefrítica).
- **Laboratório:** FAN positivo (>99%, padrão homogêneo ou pontilhado). Anticorpos específicos: **Anti-dsDNA** (flutua com a atividade, liga-se à nefrite) e **Anti-Sm** (altamente específico, mas não flutua). Marcadores de atividade: queda de **C3 e C4** (consumo) e elevação do Anti-dsDNA.

B. Artrite Reumatoide (AR)

- **Conceito:** Sinovite (inflamação da membrana sinovial) crônica, simétrica e periférica, que evolui com destruição da cartilagem e erosões ósseas.
- **Patogenia (Integração Módulos 1-3):**
 - **Gatilho:** Fatores ambientais (ex: **Tabagismo**, disbiose intestinal) em um indivíduo geneticamente suscetível (**HLA-DR4 "Epítipo Compartilhado"**).
 - **Autoantígenos:** Ocorre **citrulinização** de proteínas (arginina -> citrulina) na sinóvia. Esses peptídeos citrulinados são apresentados pelo HLA-DR4.
 - **Resposta Imune:** Ativação de T CD4+ (Th1, Th17) e Linfócitos B.
 - **Dano (Hipersensibilidade Tipo IV e III):**
 1. Os T CD4+ secretam citocinas (IFN- γ , IL-17) que recrutam macrófagos para a sinóvia.
 2. Os linfócitos B produzem **Anti-CCP** (altamente específico) e **Fator Reumatoide (FR)**.
 3. A sinóvia torna-se hiperplásica, infiltrada e agressiva, formando o **Pannus**. O *pannus* é o "tumor inflamatório" que secreta citocinas-chave (**TNF- α , IL-1, IL-6**) que ativam osteoclastos (causando erosão óssea) e metaloproteinases (destruindo cartilagem).
- **Clínica:**

- **Articular:** Poliartrite simétrica de pequenas articulações (mãos - metacarpofalangeanas/MCF, interfalangeanas proximais/IFP; pés - metatarsofalangeanas). Dor com **rigidez matinal > 1 hora**. Deformidades tardias (desvio ulnar, "dedo em pescoço de cisne").
- **Extra-articular:** Nódulos reumatóides (subcutâneos), Síndrome de Sjögren secundária, envolvimento pulmonar (Doença Pulmonar Intersticial - DPI).
- **Laboratório:** **Anti-CCP** (alta especificidade, valor prognóstico para doença erosiva) e **Fator Reumatóide** (IgM anti-IgG; sensível, mas pouco específico). VHS e PCR elevados (correlacionam-se com atividade inflamatória).

C. Esclerose Sistêmica (ES)

- **Conceito:** Doença crônica caracterizada por uma tríade: (1) Vasculopatia de pequenos vasos (disfunção endotelial), (2) Autoimunidade e (3) Fibrose progressiva da pele e órgãos internos.
- **Patogenia (Integração Módulos 1-3):** O evento inicial é um dano endotelial (vasculopatia). Isso leva à ativação imune (T e B) e, crucialmente, à ativação descontrolada de **fibroblastos** (mediada por citocinas como TGF- β), que depositam colágeno de forma maciça, levando à fibrose.
- **Clínica:**
 - **Fenômeno de Raynaud:** Quase universal (95%), geralmente o primeiro sintoma.
 - **Cutâneo:** Espessamento da pele (esclerose), iniciando nos dedos (esclerodactilia).
 - **Forma Difusa:** Rápida progressão do espessamento cutâneo (inclui tronco). Alto risco precoce de fibrose de órgãos-alvo: **Doença Pulmonar Intersticial (DPI)** e **Crise Renal Esclerodérmica** (hipertensão arterial maligna). Associada ao **Anti-Sci-70 (Anti-Topoisomerase I)**.
 - **Forma Limitada:** Envolvimento cutâneo restrito (distal aos cotovelos/joelhos, face). Frequentemente associada à **Síndrome CREST** (**C**alcinose, **R**aynaud, **E**sôfago (dismotilidade/DRGE), e **S**clerodactilia, **T**elangiectasias). Associada ao **Anti-Centrômero**. Prognóstico geral melhor, mas com risco tardio de **Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP)**.
- **Laboratório:** FAN positivo (padrões Nucleolar ou Centromérico). **Anti-Sci-70** (Difusa) ou **Anti-Centrômero** (Limitada).

D. Síndrome de Sjögren (SSj)

- **Conceito:** Doença autoimune sistêmica que ataca as glândulas exócrinas, primariamente as lacrimais e salivares.

- **Patogenia (Integração Módulos 1-3):** Infiltração linfocitária (T CD4+ e B) dos ductos glandulares (Hipersensibilidade Tipo IV), levando à destruição do epitélio acinar e hipossecreção (seca).
- **Clínica:**
 - **Glandular (Sintomas "Sicca"):** Xeroftalmia (olhos secos, sensação de areia) e Xerostomia (boca seca, dificuldade de deglutir alimentos secos, cáries de repetição).
 - **Sistêmica:** Fadiga, artralgia, Fenômeno de Raynaud.
 - **Complicação Grave:** Risco aumentado (40x) de desenvolvimento de **Linfoma Não-Hodgkin (LNH)** de células B, geralmente em glândulas salivares.
- **Laboratório:** FAN positivo (pontilhado fino). Positividade para **Anti-Ro (SSA)** e **Anti-La (SSB)**.

Tópico 4.2: O Espectro Órgão-Específico

Estas doenças são definidas pelo ataque imunológico direcionado a um antígeno específico dentro de um único órgão.

A. Endocrinologia

1. **Tireoidite de Hashimoto:**
 - **Alvo:** Glândula tireoide.
 - **Clínica:** **Hipotireoidismo** (cansaço, ganho de peso, intolerância ao frio, bócio).
 - **Patogenia (Integração):** Destruição do folículo tireoidiano por mecanismo duplo: (1) **Hipersensibilidade Tipo IV** (Linfócitos T CD8+ citotóxicos matam tireócitos) e (2) **Hipersensibilidade Tipo II** (Anticorpos **Anti-TPO** e **Anti-Tireoglobulina** medeiam citotoxicidade).
2. **Doença de Graves:**
 - **Alvo:** Receptor de TSH (TSHR) na tireoide.
 - **Clínica:** **Hipertireoidismo** (taquicardia, perda de peso, intolerância ao calor, bócio difuso). Achados específicos: Oftalmopatia (exoftalmia) e Dermopatia (mixedema pré-tibial).
 - **Patogenia (Integração):** **Hipersensibilidade Tipo II (Funcional)**. O autoanticorpo **TRAb** *mimetiza* o TSH, ligando-se ao receptor e *estimulando-o* cronicamente, levando à produção descontrolada de T3/T4.
3. **Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1):**
 - **Alvo:** Células beta-pancreáticas (produtoras de insulina).
 - **Clínica:** Hiperglicemia, poliúria, polidipsia, polifagia, cetoacidose diabética.
 - **Patogenia (Integração):** **Hipersensibilidade Tipo IV**. Em indivíduos com HLA-DR3/DR4, gatilhos (ex: infecção) ativam **Linfócitos T CD8+ citotóxicos** que infiltram as ilhotas (insulite) e destroem seletivamente

as células beta. Os autoanticorpos (Anti-GAD, Anti-IA2) são marcadores da doença, mas o dano principal é celular.

B. Neurologia

1. Esclerose Múltipla (EM):

- **Alvo:** Bainha de Mielina no Sistema Nervoso *Central* (SNC).
- **Clínica:** Surtos neurológicos remitentes-recorrentes, com "disseminação no tempo e no espaço". Manifestações comuns: Neurite óptica (perda visual monocular), mielite transversa (fraqueza/parestesia em membros), síndromes de tronco cerebral.
- **Patogenia (Integração): Hipersensibilidade Tipo IV.** Linfócitos T CD4+ (Th1 e Th17) autorreativos cruzam a barreira hematoencefálica, reconhecem antígenos da mielina (ex: Proteína Básica da Mielina) e secretam citocinas, recrutando macrófagos que fagocitam ativamente a mielina (desmielinização).

2. Miastenia Gravis (MG):

- **Alvo:** Receptor de Acetilcolina (AChR) na junção neuromuscular (JNM) – Sistema Nervoso *Periférico*.
- **Clínica:** Fraqueza muscular flutuante que **piora com o esforço** e melhora com o repouso (fatigabilidade). Sintomas iniciais: Ptose palpebral, diplopia. Pode progredir para disfagia e insuficiência respiratória (Crise Miastênica).
- **Patogenia (Integração): Hipersensibilidade Tipo II (Funcional/Bloqueio).** Anticorpos **Anti-AChR** causam dano por três mecanismos: (1) Bloqueio estérico (físico) da ligação da acetilcolina, (2) Ativação do complemento na placa motora, destruindo-a, e (3) Aumento da internalização e degradação dos receptores.

C. Dermatologia

1. Pênfigo Vulgar:

- **Alvo:** Proteínas desmossomais (junções intercelulares) dos queratinócitos: Desmogleína 3 (mucosas) e Desmogleína 1 (pele).
- **Clínica:** Bolhas flácidas, intraepidérmicas, dolorosas, que se rompem facilmente (Sinal de Nikolsky positivo). Frequentemente inicia em mucosas (oral).
- **Patogenia (Integração): Hipersensibilidade Tipo II.** Anticorpos Anti-Desmogleína ligam-se aos desmossomos, ativando proteases que quebram a adesão intercelular (**acantólise**), formando a bolha.

Introdução

O tratamento das doenças autoimunes (DAIs) sofreu uma revolução nas últimas duas décadas. O objetivo terapêutico migrou do mero alívio sintomático (controle da dor e inflamação) para metas muito mais ambiciosas: a **remissão clínica** ou, no mínimo, a **baixa atividade de doença**.

Este módulo foca nos *mecanismos de ação* e no *raciocínio estratégico* por trás do uso dos imunomoduladores. O estudante de medicina deve compreender *por que* um fármaco é escolhido, e não apenas memorizar doses.

Tópico 5.1: A Estratégia Terapêutica: Clássico vs. Moderno

1. Conceito Clássico (Pirâmide "Step-Up"):

- Abordagem histórica, reativa.
- Iniciava-se com Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) -> se falha, adicionava Glicocorticoides (GC) em dose baixa -> se falha, introduzia um DMARD (Droga Modificadora do Curso da Doença).
- **Problema:** Esta abordagem é lenta. Enquanto o médico "subia os degraus", a doença permanecia ativa, causando dano irreversível (ex: erosões ósseas na AR, fibrose renal no LES).

2. Conceito Moderno ("Treat-to-Target" - T2T):

- Abordagem atual, proativa, alinhada à "Janela de Oportunidade" (Módulo 3).
- É uma estratégia de manejo baseada em metas.
- **Passo 1: Definir o Alvo.** O alvo é a remissão (ausência de inflamação) ou a baixa atividade de doença, medidos por índices objetivos (ex: DAS28 ou SDAI na Artrite Reumatoide).
- **Passo 2: Ação Rápida.** Inicia-se o tratamento (ex: DMARD) precocemente, muitas vezes com Glicocorticoides em "ponte" para controlar a inflamação rapidamente.
- **Passo 3: Monitoramento Rigoroso.** O paciente é reavaliado em intervalos curtos (ex: 1-3 meses).
- **Passo 4: Ajuste Terapêutico.** Se o alvo não foi atingido, a terapia é intensificada (ex: adição de outro DMARD ou início de terapia biológica). Não se espera o dano ocorrer.

Tópico 5.2: Imunossupressão Ampla (Agentes Clássicos)

São fármacos potentes, de amplo espectro, que formam a base da terapia.

A. Glicocorticoides (GC) (ex: Prednisona, Metilprednisolona)

São os anti-inflamatórios mais potentes e rápidos de que dispomos.

- **Mecanismo de Ação (Pleiotrópico):**

1. **Genômico (Lento):** O GC liga-se a um receptor citoplasmático, transloca-se ao núcleo e atua como fator de transcrição. Ele promove a *transrepressão* (inibe a transcrição de genes pró-inflamatórios como IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α) e a *transativação* (aumenta genes anti-inflamatórios como Anexina-1).
 2. **Não-Genômico (Rápido):** Em doses muito altas (pulsoterapia), estabiliza membranas celulares (incluindo lisossomos), diminuindo a liberação de mediadores inflamatórios.
- **Papel Clínico (DCNs):**
 1. **Terapia de Resgate:** Controla "flares" (exacerbações agudas e graves) da doença (ex: Nefrite Lúpica, Miocardite).
 2. **Terapia em Ponte:** Usada no *início* do tratamento de DAIs crônicas (ex: AR). Controla a inflamação imediatamente, enquanto se espera o início do efeito (que demora semanas) de um DMARD.
 - **Risco (Uso Racional):** O objetivo é usá-los na menor dose eficaz e pelo menor tempo possível. O uso crônico leva a efeitos adversos severos (Cushing iatrogênico, osteoporose, diabetes, hipertensão, psicose).

B. DMARDs Sintéticos Convencionais (csDMARDs)

São a terapia de manutenção de primeira linha para a maioria das DAIs sistêmicas.

1. **Metotrexato (MTX):**
 - **O que é:** A "droga-âncora" da Reumatologia, primeira escolha na Artrite Reumatoide.
 - **Mecanismo (em dose reumatológica, semanal):** O principal mecanismo *não* é o bloqueio do folato (como na oncologia). Em doses baixas, o MTX inibe enzimas que levam ao **acúmulo de adenosina extracelular**. A adenosina é um potente sinalizador *anti-inflamatório* que suprime a ativação de neutrófilos e linfócitos.
2. **Leflunomida (LFN):**
 - **Mecanismo:** Inibe a enzima mitocondrial *diidroorotato desidrogenase*.
 - **Efeito:** Bloqueia a síntese *de novo* de **pirimidinas** (Citosina, Timina, Uracila).
 - **Seletividade:** Linfócitos ativados (em proliferação) dependem muito dessa via, enquanto outras células usam vias de "salvamento". Portanto, a LFN é um antiproliferativo seletivo para linfócitos ativados.
3. **Azatioprina (AZA):**
 - **O que é:** "Poupador de corticoide" clássico, muito usado no LES.
 - **Mecanismo:** É uma pró-droga, convertida em 6-mercaptopurina (6-MP). Como um análogo de **purina**, interfere na síntese de DNA/RNA, bloqueando a proliferação de linfócitos T e B.
 - **Risco (Farmacogenética):** A 6-MP é metabolizada pela enzima TPMT. Indivíduos com deficiência genética de TPMT acumulam níveis

tóxicos da droga, levando a mielossupressão (pancitopenia) grave. A genotipagem da TPMT é recomendada antes do uso.

Tópico 5.3: A Revolução da Terapia-Alvo (DMARDs Biológicos / bDMARDs)

São fármacos de alta tecnologia (anticorpos monoclonais ou proteínas de fusão) desenhados para bloquear *especificamente* um componente da resposta imune. São usados quando os csDMARDs falham (refratariedade) ou não são tolerados.

A. Bloqueadores do TNF- α (Anti-TNF)

- *Drogas:* Infliximabe, Adalimumabe, Etanercepte, Certolizumabe, Golimumabe.
- *Alvo:* TNF- α , a citocina "mestre" na sinóvia da AR (Módulo 4).
- *Mecanismo:* Sequestram o TNF- α (solúvel ou de membrana), impedindo-o de se ligar ao seu receptor e "desligando" a cascata inflamatória (ativação de macrófagos, osteoclastos e produção de IL-1/IL-6).
- *Risco (DCNs):* O TNF- α é essencial para a formação do granuloma. Seu bloqueio aumenta o risco de **reativação de Tuberculose (TB) latente**. O rastreio (PPD/IGRA, Raio-X de tórax) é **obrigatório** antes de iniciar a terapia.

B. Depleção de Células B (Anti-CD20)

- *Droga:* Rituximabe.
- *Alvo:* Molécula CD20, expressa na superfície de Linfócitos B (mas não em plasmócitos).
- *Mecanismo:* O Rituximabe se liga ao CD20 e induz a lise da célula B (via complemento e citotoxicidade celular - ADCC).
- *Efeito:* Promove uma depleção profunda (>99%) dos linfócitos B circulantes por 6-9 meses, interrompendo a apresentação de antígenos e a geração de novos plasmócitos produtores de autoanticorpos.

C. Bloqueio da Coestimulação (Anti-Sinal 2)

- *Droga:* Abatacepte.
- *Alvo:* Molécula B7 (CD80/CD86) na Célula Apresentadora de Antígenos (APC).
- *Mecanismo:* O Abatacepte é uma proteína de fusão (CTLA-4-Ig). É o "freio" natural do sistema imune (CTLA-4) ligado a uma porção de anticorpo. Ele se liga ao B7 com afinidade muito maior que o CD28 ("acelerador") do Linfócito T.
- *Efeito:* Impede o Sinal 2 (Módulo 1). O Linfócito T reconhece o antígeno (Sinal 1), mas não recebe a coestimulação e entra em anergia (paralisia).

D. Bloqueadores de Vias de Interleucinas

- *Anti-IL-6R (Tocilizumabe)*: Bloqueia o receptor da IL-6. Muito eficaz, pois a IL-6 é a principal indutora de proteínas de fase aguda (PCR/VHS) e ativação de linfócitos Th17. *Cuidado*: O paciente pode ter infecção grave sem febre ou sem elevar a PCR.
- *Anti-IL-17 (Secuquinumabe)*: Bloqueia a IL-17, citocina-chave na psoríase e nas espondiloartrites (ancoragem óssea).
- *Anti-IL-12/23 (UsteGequinumabe)*: Bloqueia a subunidade p40 (comum a ambas), impedindo a diferenciação de Th1 e Th17.

Tópico 5.4: O Novo Horizonte: Pequenas Moléculas (DMARDs Sintéticos-Alvo / tsDMARDs)

Representam a última classe terapêutica, com a eficácia de um biológico, mas com a conveniência de serem **orais**.

Inibidores da Janus Kinase (JAKinibs)

- *Drogas*: Tofacitinibe, Baricitinibe, Upadacitinibe.
- *Alvo*: Enzimas JAK (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2) no *interior* da célula.
- *Mecanismo*: Os biológicos bloqueiam a citocina (o mensageiro) *fora* da célula. Os JAKinibs bloqueiam a via de sinalização (o "carteiro") *dentro* da célula. Muitas citocinas (IFN, IL-2, IL-6) usam a via JAK-STAT para transmitir seu sinal ao núcleo. Ao inibir a JAK, a droga impede que o sinal chegue.
- *Riscos (DCNs)*: O bloqueio é intracelular e afeta múltiplas vias. Há um aumento de risco documentado para **Herpes Zoster** (infecção viral). Estudos recentes também indicam aumento de risco de eventos trombóticos (Tromboembolismo Pulmonar) e cardiovasculares maiores em populações de risco, exigindo seleção cuidadosa do paciente.