Politécnico
Castelo Branco
Escola Superior de Saúde
Dr. Lopes Dias

Alterações nas células sanguíneas periféricas B e T em doentes com Lúpus Eritematoso Sistémico

Claudete Oliveira

Orientadora

Professora Doutora Carina Valente

Trabalho de Projeto apresentado à Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias do Instituto Politécnico de Castelo Branco, para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Licenciatura em Ciências Biomédicas Laboratoriais, realizada sob a orientação científica da Professora Adjunta Doutora Carina Valente, do Instituto Politécnico de Castelo Branco.

Junho 2025

Composição do júri

Presidente do júri

Professor Doutor Francisco Rodrigues, Professor Adjunto do IPCB

Vogais

Professora Doutora Marisa Barbeira, Professora Adjunta do IPCB (Arguente)

Professora Doutora Carina Valente, Professora Adjunta do IPCB (Orientadora)

Agradecimentos

Gostaria de expressar a minha mais profunda gratidão à minha orientadora, professora Adjunta Doutora Carina Valente, pela orientação dedicada, paciência e apoio incondicional durante o desenvolvimento deste projeto. A sua ajuda foi verdadeiramente essencial, e sou imensamente grata por ter tido a oportunidade de aprender ao seu lado.

Agradeço de coração aos meus pais, Amadeus Oliveira e Sandra Barros, pelo suporte financeiro e emocional ao longo de toda a minha jornada académica. Sem o vosso apoio constante, nada disto teria sido possível.

A todos os meus familiares, deixo também um sincero agradecimento por todo o carinho e incentivo, que sempre me motivaram a seguir em frente.

Um agradecimento muito especial ao meu namorado, Gilson Lopes, por ter estado ao meu lado desde o início, ajudando-me na candidatura à faculdade, oferecendo apoio nos momentos difíceis e sendo um verdadeiro companheiro durante todo este percurso.

Aos meus colegas, em especial Melissa Dos Reis, Bruno Lopes e Jussara Malengue, agradeço por todas as partilhas, pelo apoio mútuo e pela amizade construída ao longo desta caminhada.

A todos, o meu sincero obrigado.

Resumo

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, autoimune e de caráter sistêmico, com manifestações multi-orgânicas. É caracterizado pela produção de autoanticorpos contra antígenos nucleares e citoplasmáticos, decorrente da interação entre fatores genéticos e ambientais. Essa interação leva à ativação anormal de células B, desregulação de citocinas e resposta imune exacerbada. Este trabalho visa compreender a relação entre o LES e a interação entre células B e T, e o seu impacto na progressão da doença. Trata-se de uma revisão integrativa qualitativa realizada com seleção de artigos em inglês (PubMed, 2013–2025) sobre alterações imunológicas em células B e T em pacientes com LES. Os estudos analisados demonstraram aumento de células Th1, Th17, Tfh, citocinas pró-inflamatórias e moléculas coestimulatórias, além de redução de células T reguladoras (Treg). Referem também hiperatividade de células B, com aumento dos subconjuntos TCR e BCR. As disfunções nas células B e T são cruciais na progressão do LES. Como elementos-chave da imunidade adaptativa, essas células, quando desreguladas, promovem a quebra da autotolerância, favorecem a produção persistente de autoanticorpos e mantêm um estado inflamatório crônico, agravando a fisiopatologia da doença Apesar dos avanços no tratamento do LES, ainda existem muitas dúvidas sobre a doença.

Palavras-chave

Lúpus eritematoso sistêmico, células B e T, Alterações nas células T e Fatores imunológicos.

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic, systemic autoimmune inflammatory disease with multi-organ manifestations. It is characterized by the production of autoantibodies against nuclear and cytoplasmic antigens, resulting from the interaction between genetic and environmental factors. This interaction leads to abnormal activation of B cells, cytokine dysregulation, and an exacerbated immune response. This study aims to understand the relationship between SLE and the interaction between B and T cells, and their impact on disease progression. It is a qualitative integrative review based on selected English-language articles (PubMed, 2013–2025) focusing on immunological alterations in B and T cells in SLE patients. The analyzed studies demonstrated increased Th1, Th17, and Tfh cells, elevated pro-inflammatory cytokines and costimulatory molecules, as well as a reduction in regulatory T cells (Treg). They also report B cell hyperactivity, with increased TCR and BCR subsets. Dysfunctions in B and T cells are crucial in SLE progression. As key elements of adaptive immunity, these cells, when dysregulated, promote loss of self-tolerance, favor persistent autoantibody production, and maintain a chronic inflammatory state, aggravating the disease's pathophysiology. Despite advances in SLE treatment, many questions about the disease remain unanswered.

Keywords

Systemic lupus erythematosus, B and T cell alterations and immunological factors.

Índice geral

Resumo VII
Palavras-chave VII
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos XIII
1. Introdução 1
2. Metodologia 2
3. Revisão de literatura 3
3.1. Células B e células T na resposta Imune 3
3.2. Alterações nas células T em pacientes com LES 5
3.3. Alterações nas células B em pacientes com LES 6
3.4. Mecanismos de interação entre as células B e T no LES 7
3.5. Impacto das alterações celulares na progressão da doença 8
4. Discussão 9
5. Conclusão 12
6. Referências 13

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

LES – lúpus eritematoso sistémico

BAFF – fator de ativação de células B

BCR – recetor de células B

TLR – recetor Toll-like

CSV – comma-Separated Values

APSc – células apresentadoras de antigénio

ZM – zona marginal

Células Th – células T auxiliares/helper

Treg – células T reguladoras

Tfh – auxiliares foliculares

MHC – complexo de histocompatibilidade

IFN – interferon

IL – interleucina

DN – células duplo negativas

aNAV – células naïve ativadas

SWM – células de memória com troca de isótipo

USM – células de memória sem troca de isótipo

1. Introdução

O lúpus eritematoso sistémico (LES) é uma doença inflamatória crónica de origem autoimune e sistémica, por apresentar manifestações em vários sistemas orgânicos, incluindo o tegumento cutâneo, o sistema musculoesquelético, cardíaco, pulmonar, hematológico e renal (1). O LES apresenta causas multifatoriais e mecanismos fisiopatológicos considerados complexos, pois inclui um conjunto de fatores — imunológicos, genéticos, hormonais e ambientais — que desempenham um papel importante na regulação da tolerância imunológica (1). O LES é caracterizado pela produção de autoanticorpos direcionados contra antigénios nucleares e citoplasmáticos, devido à interação entre os fatores ambientais e genéticos que desencadeia respostas imunitárias, inata e adaptativa, resultando consequentemente na produção excessiva de autoanticorpos patogénicos produzidos pelas células B, bem como na desregulação de citocinas, o que pode levar a danos limitados a um único órgão ou provocar um envolvimento sistémico generalizado (1,2).

Geralmente, os relatos das taxas de incidência e prevalência do LES divergem significativamente conforme a geografia, sendo que a América do Norte regista maior incidência e prevalência, a África menor incidência e a Austrália menor prevalência. A taxa de incidência atual é de 6,73 casos por 100.000 por ano na população caucasiana e de 31,4 casos por 100.000 por ano na população afro-americana. A taxa de prevalência entre a população negra dos EUA é de 517 por 100.000, enquanto entre os caucasianos dos EUA e europeus é de 134 por 100.000. Em estudos revistos, relata-se que o LES tem maior incidência e prevalência na população feminina em comparação com a população masculina (1).

Mecanismos aberrantes da imunidade inata desempenham um papel importante na patogénese do LES, contribuindo tanto para a lesão tecidular através da libertação de citocinas pró-inflamatórias, como para a ativação anormal de linfócitos B e T autorreativos. Segundo alguns estudos, a intolerância das células B ocorre em combinação com os recetores Toll-like, o fator de ativação de células B (BAFF) e o recetor de células B (BCR), promovendo a ativação e a sobrevivência de células B autorreativas. As células T (CD4+) também desempenham um papel crucial na regulação da resposta das células B e na infiltração dos tecidos-alvo, provocando danos subsequentes. Assim, ambos os tipos de células imunitárias, B e T, contribuem para a produção de autoanticorpos patogénicos (3).

A patogénese do LES envolve uma interação complexa entre os fatores ambientais (influência ambiental) e os fatores genéticos (genoma), resultando em alterações epigenéticas que modificam a expressão de genes específicos, contribuindo para o desenvolvimento da doença. A exposição a fatores ambientais, como radiação UVB, infeções e toxinas, desencadeia uma perda de tolerância imunológica em indivíduos geneticamente predispostos e conduz à ativação

aberrante de autoanticorpos com potencial patogénico, associados ao LES, que contribuem para as respostas imunitárias inatas e adaptativas, promovendo o acúmulo de complexos imunes em diversos tecidos e órgãos. A produção constante de autoanticorpos e complexos imunes, células T e B autorreativas, ativação do complemento e libertação de citocinas resultam em danos generalizados aos tecidos, manifestando-se no quadro clínico do LES (1,4).

As células B e T são dois dos principais mecanismos que contribuem para a patogénese do LES, devido às alterações que apresentam na presença da doença. Assim, o presente trabalho tem como objetivo analisar as alterações nas células B e T associadas ao LES, bem como o seu papel nos mecanismos de interação e progressão da doença.

2. Metodologia

Este trabalho consiste numa revisão integrativa com abordagem qualitativa, que tem como objetivo reunir e discutir os principais estudos realizados sobre as alterações que ocorrem nas células sanguíneas periféricas em pacientes com LES.

Foram incluídos neste trabalho artigos publicados entre 2013 e 2025, em língua inglesa, que abordassem especificamente informações sobre as alterações imunológicas nas células B e T em pacientes com LES. Foram excluídos artigos duplicados, artigos sem acesso ao texto completo, estudos que apresentavam exclusivamente casos com modelos animais, bem como aqueles que não apresentavam qualquer relação com o objetivo e a temática deste trabalho.

Os dados utilizados foram obtidos na base de dados PubMed, utilizando palavras-chave e filtros específicos (textos completos gratuitos, últimos 5 anos), com o objetivo de reduzir o número de artigos e garantir que estivessem relacionados com o tema em estudo. As palavras-chave utilizadas foram: Systemic erythematous lupus, Systemic erythematous lupus/B and T cells, T cell changes and lupus e Immunological Factors and lupus, recorrendo-se a operadores booleanos (AND) para facilitar e refinar as pesquisas.

Para iniciar a elaboração do trabalho, procedeu-se inicialmente à leitura dos títulos e resumos com o intuito de compreender o conteúdo geral de cada artigo. Em seguida, foram analisados os textos completos para verificar a adequação ao objetivo do tema e do presente estudo.

Todos os artigos obtidos (538), mediante a utilização das diferentes palavras-chave e filtros de pesquisa, foram exportados para o Excel em formato de texto CSV, tendo sido elaborada uma tabela final para agrupar os artigos por temática e destacar os que seriam utilizados na introdução, revisão da literatura e discussões do trabalho. Após a análise dos estudos, foram selecionados 18 artigos para inclusão nesta revisão.

3. Revisão de literatura

3.1. Células B e células T na resposta Imune

As células B são caracterizadas pela presença do recetor de células B (BCR) na sua membrana celular, que está programado para detetar patogénios e promover a síntese subsequente de anticorpos específicos. Estas células atuam ainda como células apresentadoras de antigénio (APCs), processando e apresentando antigénios aos linfócitos T, facilitando assim a resposta imune adaptativa, bem como regulando a resposta imunitária através da secreção de citocinas e da interação com outras células do sistema imunitário (4).

Durante a maturação das células B, existe uma elevada probabilidade de surgirem células B autorreativas. Em condições normais, um mecanismo de autotolerância entra em ação durante a diferenciação das células B, com o objetivo de eliminar ou inativar recetores de células B autorreativos (BCRs) que reconhecem autoantigénios. O sistema imunitário utiliza mecanismos de tolerância, como a deleção clonal, a edição do recetor, a indução de anergia periférica e a ausência de coestimulação, para regular o desenvolvimento dessas células autorreativas. No entanto, estes processos podem ser contornados, o que pode conduzir à expansão e estimulação não intencionais de células B autorreativas, responsáveis por doenças autoimunes (4,5). Outro fator responsável pela sobrevivência e proliferação das células B após a maturação é o fator de ativação de células B (BAFF), juntamente com os recetores Toll-like (TLRs), especificamente o TLR7 e o TLR9, que desempenham um papel fundamental na génese desses autoanticorpos (4–6) (figura 1).

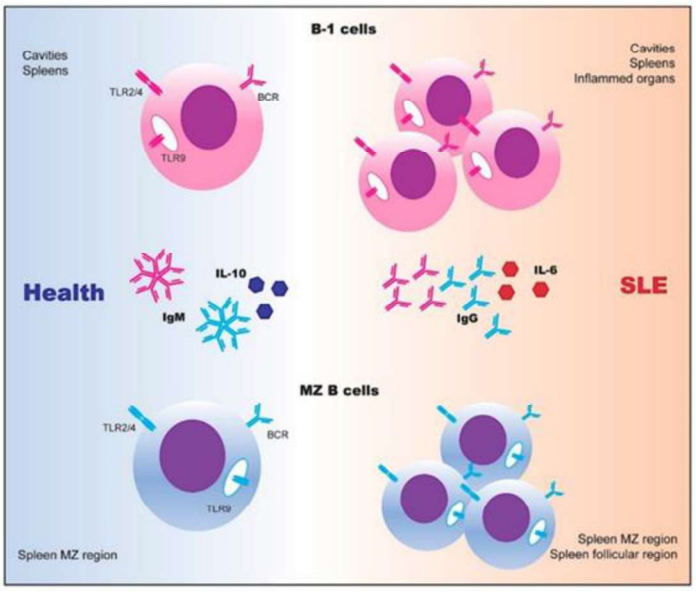

Figura 1 - Células B com características inatas no lúpus eritematoso sistêmico (LES): As células B da zona marginal (ZM) e as células B-1 têm a capacidade de produzir recetores de células B (RCBs) que reagem contra o próprio organismo e que também podem reconhecer componentes de células em morte programada (apoptóticas). Em indivíduos saudáveis, essas células geralmente liberam anticorpos do tipo IgM e a citocina reguladora IL-10, ajudando a preservar a tolerância do sistema

imune. No entanto, no LES, essas células autorreativas e ativadas se multiplicam de forma intensa, passando a produzir grandes quantidades de autoanticorpos do tipo IgG e citocinas inflamatórias, como a IL-6 (6).

No LES, observa-se uma atividade excessiva das células B, o que conduz a um aumento da produção de autoanticorpos e ao desenvolvimento de inflamação crónica.

As células T são altamente heterogéneas, sendo constituídas maioritariamente por células T auxiliares CD4+ e células T citotóxicas CD8+ (7). As células T auxiliares (células Th) são responsáveis pela coordenação da resposta imunitária contra patogénios, expressando na sua superfície recetores CD4+. Estas células subdividem-se consoante os perfis de expressão de citocinas, que determinam os seus subtipos e respetiva função na defesa do hospedeiro (figura 2) (7,8). Existem cinco subconjuntos principais de células T auxiliares: Th1, Th2, Th17, Treg (células T reguladoras) e Tfh (células T auxiliares foliculares), que regulam a resposta imunitária através da ativação das células B e de outras células do sistema imunitário (7). As células T auxiliares foliculares (Tfh) desempenham um papel importante na indução do centro germinativo, proliferação, troca de isótipos e hipermutação somática. Estas células produzem a citocina IL-21, que promove a diferenciação das células B em células B de memória e plasmablastos produtores de anticorpos (8).

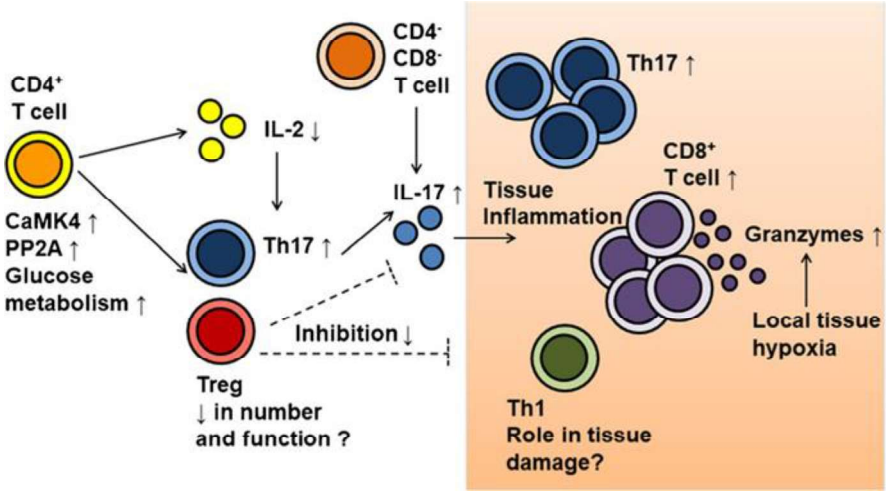

Figura 2 - Alterações na distribuição e atividade de células T associadas ao desenvolvimento do lúpus: No lúpus, há disfunções nas células T CD4+, incluindo aumento de moléculas como CaMK4, PP2A e alterações no metabolismo da glicose, o que leva à diminuição da produção de IL-2 e a um desequilíbrio entre células T reguladoras (Treg) e células Th17. A redução das Treg — responsáveis por controlar a resposta imune — pode contribuir para o desenvolvimento da doença, ao falhar em conter a inflamação no corpo e nos tecidos. Ao mesmo tempo, a elevação da produção de IL-17 por células T Th17 e por células que não expressam CD4 nem CD8 (duplamente negativas) agrava a inflamação nos tecidos. O aumento de células Th17 e CD8+ reforça seu papel prejudicial no lúpus, sendo que sua ação agressiva pode ser potencializada por fatores locais, como a falta de oxigênio (hipóxia) nos tecidos (2).

As células T citotóxicas CD8+ reconhecem antigénios peptídicos apresentados por moléculas de MHC de classe I, sendo a sua principal função efetora a libertação de perforina e granzimas, bem como a produção de citocinas, incluindo IFN-γ e TNF-α. Estas células participam no controlo de infeções, na resposta antitumoral e na autoimunidade, eliminando células infetadas e cancerígenas do organismo. Em pacientes com LES, as células T CD8+ circulantes apresentam defeitos na sua função citolítica e produção reduzida de granzima e perforina (8).

Outro subconjunto importante de células T são as células T reguladoras (Treg), que dependem da IL-2 para o seu desenvolvimento e têm a função essencial de suprimir a resposta imunitária e manter a autotolerância, inibindo linfócitos autorreativos em indivíduos saudáveis (8).

No LES, verifica-se um desequilíbrio na expressão e função das células T, com um aumento das células Th17 (pró-inflamatórias) e uma redução das Tregs, o que contribui significativamente para a inflamação e destruição tecidular.

3.2. Alterações nas células T em pacientes com LES

Múltiplas anomalias das células T, incluindo alterações fenotípicas e funcionais, têm sido identificadas em pacientes com LES, e estudos de associação epigenética e genómica apontam diversas alterações que potencialmente contribuem para essa desregulação (7,8).

As células T desempenham um papel central na patogénese do LES. A sua desregulação afeta a tolerância periférica e induz a ativação inapropriada das células B. Vários subconjuntos de células T estão envolvidos na patogénese da doença, promovendo inflamação através da secreção/produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, induzindo as células B a produzir autoanticorpos e sustentando a doença através de um conjunto de células T de memória autorreativas. Para além das citocinas, outros fatores também contribuem para a desregulação das células T, incluindo alterações metabólicas e epigenéticas. No entanto, as proporções de alguns subconjuntos de células T e a sua função encontram-se alteradas em pacientes com LES (1,8,9).

As células T helper 1 (Th1), que normalmente produzem interferão-gama (IFN-γ) e interleucina-2 (IL-2), no LES apresentam um aumento da produção de IFN-γ, o que promove consequentemente a diferenciação de células B e a produção de autoanticorpos, contribuindo para a patogénese da doença. As células T helper 2 (Th2), responsáveis pela produção de IL-4, IL-5 e IL-13 e por estimular a resposta imune mediada por anticorpos, apresentam função alterada no lúpus eritematoso sistémico (LES), com uma diminuição da produção de IL-4, provocando um desequilíbrio na relação entre IFN-γ e IL-4, o que está associado à gravidade da doença. As células T helper 17 (Th17), produtoras de IL-17 (citocina pró-inflamatória), apresentam um aumento tanto na sua frequência como nos níveis de IL-17 no LES, estando ambos associados à gravidade da doença. As células T

helper 22 (Th22), responsáveis pela produção de IL-22, revelam uma frequência elevada de IL-22 em pacientes com LES. As células T helper 9 (Th9), produtoras de IL-9, estão associadas à ativação e proliferação de células B no contexto do LES. As células T reguladoras (Treg), normalmente responsáveis por manter a tolerância imunológica, apresentam alterações funcionais na presença da doença, contribuindo para a perda de autotolerância e para o desenvolvimento da autoimunidade. As células T foliculares (Tfh), responsáveis pela produção de IL-21, promovem a diferenciação de células B em plasmócitos produtores de anticorpos, contribuindo assim para a autoimunidade no LES (8).

As células T CD8+, caracterizadas pela sua atividade citolítica, frequentemente demonstram alterações funcionais em pacientes com LES. A redução da atividade citolítica compromete a capacidade de eliminação de células B autorreativas, favorecendo a infeção e permitindo que patogénios retroalimentem o sistema imunitário, exacerbando a manifestação do LES através da reprogramação da ativação linfocitária. As células T $CD8^+$ reguladoras, que normalmente auxiliam na manutenção da tolerância periférica, apresentam uma produção diminuída de citocinas imunossupressoras, como IL-10 e TGF-β, o que contribui para a perda de tolerância imunológica e perpetuação da autoimunidade. Em certos casos, as células T CD8+ perdem a expressão do co-recetor CD8, tornando-se células T duplamente negativas ($CD4^-CD8^-$), que podem produzir IL-17 e contribuir para a inflamação no LES (7,8,10).

A ativação das células T envolve a integração de três sinais distintos: 1) recetor de células T (TCR); 2) coestimulação; e 3) estímulos de citocinas (4). Este processo depende fortemente do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), sendo este o primeiro locus geneticamente associado ao LES (8).

3.3. Alterações nas células B em pacientes com LES

A ativação das células B no LES está associada a alterações no seu metabolismo, incluindo o aumento da glicólise e da oxidação de ácidos gordos, que fornecem a energia necessária para a proliferação e produção de anticorpos (5).

As células B e as suas várias subpopulações contribuem significativamente para a patogénese do LES, por meio da sua resposta a antigénios e da produção de autoanticorpos. As vias implicadas na ativação aberrante das células B incluem a via do recetor Toll-like (TLR), a estimulação via fator de ativação de células B (BAFF), a ativação mediada pelo recetor de células B (BCR) e os sinais de citocinas como IFN-α, IFN-γ, IL-2 e IL-4 (1,4,6).

No LES, as células B apresentam respostas de sinalização aumentadas, como a fosforilação da tirosina e o aumento do fluxo de cálcio, em resposta a estímulos de reticulação do BCR. A sinalização desregulada das células B por meio do BCR leva à ativação anormal das mesmas, resultando numa produção excessiva de autoanticorpos e numa resposta imunitária exacerbada (1,5).

O BAFF (fator de ativação de células B) é uma proteína de membrana do tipo II que desempenha um papel relevante na patogénese do LES, promovendo a sobrevivência de células B autorreativas. A expressão aberrante do BAFF no LES atua por meio dos seus recetores BAFF-R (BR3), TACI (modulador de cálcio ativador transmembranar e interator de ligante de ciclofilina) e BCMA (antigénio de maturação de células B), que apresentam expressão diferencial nas células B de pacientes com LES (11). Pacientes com LES que apresentam níveis elevados de BAFF evidenciam também níveis significativamente superiores de anticorpos anti-dsDNA, anti-histona e anticardiolipina (1).

No LES, as células B revelam uma ativação aumentada dos TLRs, especialmente TLR7 e TLR9, que reconhecem ácidos nucleicos. A ativação a jusante dos TLRs leva à ativação de dois fatores de transcrição — o fator regulador do interferão 3 (IRF3) e o fator nuclear-κB (NF-κB) — que induzem a expressão do interferão tipo I (IFN), o qual desempenha um papel central na patogénese da doença. A superexpressão do TLR7 (recetor para RNA de fita simples) está associada à produção de autoanticorpos reativos ao RNA e à produção de IFN tipo I, enquanto a superexpressão do TLR9 (recetor para DNA contendo motivos de sequência CpG não metilados) está associada a níveis elevados de anticorpos anti-dsDNA e a uma elevada carga de doença (1).

Pacientes com LES apresentam uma frequência aumentada de subconjuntos atípicos de células B ($CXCR5^{-}$ $CD11c^{+}$), incluindo células duplamente negativas 2 (DN2), células naïve ativadas (aNAV), células de memória com troca de isótipo (SWM) e células de memória sem troca de isótipo (USM) (11).

3.4. Mecanismos de interação entre as células B e T no LES

As células B e T interagem constantemente e cooperam entre si para assegurar uma resposta imune eficaz e preservar o equilíbrio do sistema imunológico. E no LES, os mecanismos normais de interação entre células B e T sofrem alterações significativas que comprometem o sistema imunológico: (i) apresentação anómala de antigénios - as células B reconhecem os autoantigénios (como fragmentos de DNA ou proteínas nucleares), que são depois apresentados às células T helper e permanecem indevidamente ativas contra componentes do próprio organismo; (ii) ativação excessiva de células T helper - as células T, especialmente do subtipo Th1 e Th17, tornam-se hiperativas. Isso aumenta a libertação de citocinas inflamatórias (ex: IFN-γ, IL-17), que agravam a inflamação sistémica; (iii) sinalização coestimuladora exacerbada - as vias como CD40-CD40L estão anormalmente ativadas, intensificando a colaboração entre células B e T, e promove à produção de grandes quantidades de autoanticorpos (como anti-DNA e anti-Sm); (iv) produção de autoanticorpos - com a ajuda das células T, as células B diferenciam-se em plasmócitos que produzem autoanticorpos, que, por sua vez,

formam complexos imunes que se depositam nos tecidos e causam inflamação e lesões (rins, pele, articulações, etc.); (v) defeitos na regulação imunológica - disfunção das células T reguladoras (Tregs), que normalmente controlariam a resposta imune e preveniriam a autoimunidade (1,7).

Portanto, esses mecanismos mencionados acima indicam a grande interação que ocorre entre as células B e T na presença do LES, e como a ativação anormal das células T contribuiu para uma estimulação contínua das células B, resultando na produção de autoanticorpos e na inflamação sistémica característica da doença (1,7).

3.5. Impacto das alterações celulares na progressão da doença

As alterações nas funções das células B e T no Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) têm um impacto direto e significativo na progressão da doença. Estas células, componentes essenciais da resposta imunitária adaptativa, quando desreguladas, contribuem para a perda da autotolerância, a produção contínua de autoanticorpos e o estado inflamatório crónico — eventos que caracterizam e agravam a fisiopatologia do LES (7).

No caso das células B, a sua ativação exacerbada e a falha nos mecanismos de deleção clonal resultam na sobrevivência de clones autorreativos. Estas células diferenciam-se em plasmócitos, que produzem grandes quantidades de autoanticorpos, como os anti-dsDNA e anti-Sm. Estes autoanticorpos formam complexos imunes que se acumulam em tecidos como os rins, articulações e pele, desencadeando inflamação local, ativação do sistema complemento e recrutamento de células imunitárias. Este processo conduz a lesões progressivas nos tecidos e contribui para o agravamento do quadro clínico do LES. Além disso, as células B também participam na apresentação de antigénios e na secreção de citocinas, promovendo a ativação das células T e mantendo a inflamação ativa (1,6).

As células T também sofrem alterações significativas no contexto do LES. Um dos principais desequilíbrios observados é o aumento da atividade das células T helper foliculares (Tfh), que favorecem a maturação anormal das células B e sustentam a produção contínua de autoanticorpos. Simultaneamente, verifica-se uma redução ou disfunção das células T reguladoras (Tregs), responsáveis pelo controlo da resposta imunitária. Esta deficiência compromete os mecanismos de regulação imunológica, permitindo a expansão de células T autorreativas. O resultado é uma ativação imunológica prolongada, que intensifica a inflamação sistémica e contribui para a progressão do quadro clínico do LES (1,8).

Estas alterações, tanto qualitativas como quantitativas, nas células B e T não estão apenas associadas à atividade e gravidade da doença, mas também influenciam diretamente a progressão do LES ao longo do tempo. A incapacidade de restaurar a homeostase imunológica pode conduzir a flutuações frequentes

entre períodos de remissão e recaída, ao acúmulo de lesões orgânicas irreversíveis e à necessidade de terapias imunossupressoras mais agressivas. Em síntese, a desregulação das funções destas células está no cerne da progressão do LES, representando simultaneamente um marcador de gravidade e um alvo estratégico para intervenções terapêuticas mais eficazes (3).

4. Discussão

Segundo Lao et al., que investigou as alterações que ocorrem nos linfócitos T periféricos em pacientes com LES em comparação com indivíduos saudáveis, relatou que pacientes com LES apresentaram contagens significativamente diminuídas de células $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ e células NK ($CD16^+CD56^+$) e houve um aumento nas células B ($CD19^+$) em comparação com indivíduos saudáveis. Verificou-se que pacientes com LES mostraram uma diminuição nas células T naïve e um aumento nas células T de memória, tanto para $CD4^+$ quanto para $CD8^+$, indicando uma ativação e diferenciação contínuas das células T durante a atividade da doença. Observou-se um aumento na expressão de moléculas de ativação (CD38 e HLA-DR) e da molécula inibitória PD-1 nas células T de pacientes com LES, que indica uma ativação anormal e possível exaustão das células T (12).

Segundo Huang et al., que realizou um estudo de meta-análise para investigar o desequilíbrio entre células Th17 e Treg e os citocinas associadas, verificou que pacientes com LES apresentaram níveis significativamente mais elevados de células Th17 e citocinas pró-inflamatórias associadas, como IL-17, IL-21 e IL-6, em comparação com indivíduos saudáveis. Esse aumento está associado à atividade inflamatória característica do LES. Observou-se uma diminuição nos níveis de células Treg e da citocina anti-inflamatória TGF-β em pacientes com LES, redução que pode contribuir para a perda de tolerância imunológica e exacerbação da doença. A proporção entre células Th17 e Treg (relação Th17/Treg) foi significativamente maior em pacientes com LES, e esse desequilíbrio sugere uma predominância de respostas imunes pró-inflamatórias sobre as reguladoras (13). Seki et al., que investigou os subconjuntos de células T auxiliares periféricas (Tph) no LES, reforçaram a ideia de que subconjuntos de células Tph1 e Tph17 expressam níveis elevados de IL-21, indicando uma função auxiliar significativa para células B, e que pacientes com LES apresentam frequências significativamente aumentadas dos subconjuntos Tph1 e Tph2 e correlacionam-se positivamente com os índices de atividade da doença (14).

Segundo Jin et al., que investigou a expansão aberrante de subpopulações de Tfh em pacientes com LES, verificou que pacientes com LES ativo apresentaram frequências elevadas de células cTfh PD-1^+, cTfh1, cTfh2 e cTfh17, especialmente aquelas coexpressando ICOS, em comparação com pacientes com LES indivíduos saudáveis. Observou-se também uma correlação positiva entre as frequências de

células cTfh PD-1^{+}ICOS^{+} e os níveis de plasmablastos e da citocina IL-21, que sugere uma ligação entre a ativação de cTfh e a produção de autoanticorpos (15).

O estudo de Zheng et al., que estudou o perfil de células imunes e repertório TCR/BCR em pacientes com LES, observou-se um aumento no número de clonótipos de TCR e BCR em pacientes com LES, indicando uma expansão clonal (16).

Segundo Moysidou et al., que investigou a presença e o papel das células B duplo-negativas (DN B) em pacientes com LES em remissão, explorando sua correlação com subpopulações de linfócitos T precocemente diferenciados, verificaram que apesar da remissão clínica os pacientes com LES apresentaram um aumento significativo na proporção de células B DN (CD19^{+}IgD^{-}CD27^{-}) em comparação com indivíduos saudáveis, e que essa expansão sugere uma ativação imunológica subjacente mesmo na ausência de sintomas clínicos evidentes. E observou-se que a presença contínua de células B DN e sua associação com linfócitos T precocemente diferenciados indicam que essas células B podem desempenhar um papel na ativação e modulação da resposta imunológica adaptativa, contribuindo para a persistência da atividade imunológica no LES (17).

Segundo Du et al., que investigou como os sinais integrados dos recetores BCR, TLR e BAFF influenciam a produção de autoanticorpos por células B transicionais, relatou que em situações normais, as células B transicionais quase não produzem o recetor TACI. Porém, quando há níveis elevados de BAFF no organismo, como em alguns modelos de estudo com produção aumentada desse fator, há um aumento significativo na expressão de TACI nessas células. A ativação do recetor BCR é essencial para que haja o aumento de TACI e também para a produção de autoanticorpos. Deste modo, verificaram que a ausência de sinalização via BCR levou à perda de TACI e à redução na produção de autoanticorpos, enquanto a ausência de sinalização pelo TLR afetou principalmente a recombinação de classe dos autoanticorpos, sem interferir na expressão de TACI. Esses achados indicam que a integração dos sinais provenientes do BCR, TLR e recetor de BAFF é fundamental para promover a produção de autoanticorpos de classe trocada por células B transicionais, processo que contribui diretamente para a patogénese do LES (18).

Os relatos e observações descritos nos estudos acima validam as teorias e informações obtidas sobre as alterações que ocorrem nas células sanguíneas periféricas B e T em pacientes com lúpus eritematoso sistémico (LES), incluindo alterações nas células B, nas células T, nos mecanismos de interação entre estas no contexto do LES e o impacto dessas modificações celulares na progressão da doença.

Não está totalmente claro de que forma as células T são alteradas no LES, nem como as diferentes subpopulações interagem com as células B ao longo do desenvolvimento da doença, uma vez que o LES se manifesta de forma distinta em cada paciente. De forma geral, de acordo com os estudos realizados, os doentes

com LES apresentam níveis elevados de Th1, Th17, Tfh, moléculas coestimuladoras e citocinas pró-inflamatórias, que estimulam as células B a produzir autoanticorpos, promovendo uma resposta imunitária mais agressiva e inflamatória. Estes doentes evidenciam uma diminuição dos níveis de células T reguladoras (Treg), que habitualmente desempenham funções de regulação e supressão das respostas autoimunes. Os pacientes com LES apresentam células B hiperativas e um aumento dos seus subconjuntos, como TCR e BCR, os quais geram autoanticorpos que formam imunocomplexos e contribuem para a inflamação sistémica.

Apesar dos múltiplos estudos realizados sobre esta temática, persistem lacunas e sente-se a necessidade de realizar mais investigação sobre as células B e T e os seus subconjuntos, como as células T reguladoras, T foliculares auxiliares, B reguladoras, entre outras, com o intuito de esclarecer as suas funções específicas na atividade da doença. Além disso, os processos de ativação, diferenciação e exaustão destas células, em diferentes fases do LES, permanecem ainda pouco definidos. Acresce que não foram ainda identificados marcadores fiáveis no sangue que permitam determinar, de forma clara, se a doença está ativa ou inativa, o que dificulta o acompanhamento clínico dos pacientes e a escolha do tratamento mais adequado em cada fase. Face a isto, reforça-se a urgência de desenvolver estudos mais aprofundados sobre estes subconjuntos celulares, bem como de identificar biomarcadores úteis para distinguir os estados ativos e não ativos da doença, permitindo assim um melhor acompanhamento, monitorização e definição das opções terapêuticas mais eficazes.

5. Conclusão

O lúpus eritematoso sistémico (LES) é uma doença autoimune complexa que afeta múltiplos sistemas do organismo. A sua origem é multifatorial, envolvendo fatores genéticos, epigenéticos, ecológicos e ambientais. A ativação da imunidade inata e adaptativa conduz à ativação de células B autorreativas por células T, resultando na deposição de complexos imunes nos tecidos e desencadeando uma cascata autoimune que pode afetar um único órgão ou provocar envolvimento sistémico generalizado. Ao longo deste trabalho, foi possível analisar as principais alterações imunológicas envolvendo as células B e T no LES, destacando os desequilíbrios nos seus subconjuntos e os seus contributos para a perpetuação da resposta autoimune e para a progressão da doença.

O sucesso na gestão clínica do lúpus depende fortemente da adesão ao tratamento e do acompanhamento regular, sendo que a falta de comprometimento pode conduzir a recaídas e à resistência aos medicamentos. Por isso, é essencial que os pacientes estejam devidamente informados sobre a doença, mantenham o uso correto das terapêuticas e adotem medidas preventivas, como mudanças no estilo de vida, alimentação equilibrada e prática regular de exercício físico. Apesar dos avanços no tratamento do lúpus nas últimas décadas, subsistem muitas dúvidas sobre a doença. Assim, é extremamente necessário investir em investigação e em ensaios clínicos que permitam desenvolver terapias mais eficazes.

6. Referências

1. Ameer MA, Chaudhry H, Mushtaq J, Khan OS, Babar M, Hashim T, et al. An Overview of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Pathogenesis, Classification, and Management. Cureus [Internet]. 2022 Oct 15 [cited 2025 Apr 14];14(10). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36407159/

2. Chen PM, Tsokos GC. T Cell Abnormalities in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus: an Update. Curr Rheumatol Rep [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2025 Apr 14];23(2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33512577/

3. Fortuna G, Brennan MT. Systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management. Dent Clin North Am [Internet]. 2013 Oct [cited 2025 Apr 14];57(4):631–55. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24034070/

4. Su X, Yu H, Lei Q, Chen X, Tong Y, Zhang Z, et al. Systemic lupus erythematosus: pathogenesis and targeted therapy. Molecular biomedicine [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Apr 14];5(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39472388/

5. Iwata S, Hajime Sumikawa M, Tanaka Y. B cell activation via immunometabolism in systemic lupus erythematosus. Front Immunol [Internet]. 2023 [cited 2025 Apr 14];14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37256149/

6. Ma K, Du W, Wang X, Yuan S, Cai X, Liu D, et al. Multiple Functions of B Cells in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. Int J Mol Sci [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2025 Apr 14];20(23). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31795353/

7. Li H, Boulougoura A, Endo Y, Tsokos GC. Abnormalities of T cells in systemic lupus erythematosus: new insights in pathogenesis and therapeutic strategies. J Autoimmun [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2025 Apr 14];132. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35872102/

8. Paredes JL, Fernandez-Ruiz R, Niewold TB. T Cells in Systemic Lupus Erythematosus. Rheum Dis Clin North Am [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2025 Apr 14];47(3):379–93. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34215369/

9. Tenbrock K, Rauen T. T cell dysregulation in SLE. Clin Immunol [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2025 Apr 14];239. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35526790/

10. Chen PM, Tsokos GC. The role of CD8+ T-cell systemic lupus erythematosus pathogenesis: an update. Curr Opin Rheumatol [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2025 Apr 14];33(6):586. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8567317/

11. Álvarez Gómez JA, Salazar-Camarena DC, Román-Fernández IV, Ortiz-Lazareno PC, Cruz A, Muñoz-Valle JF, et al. BAFF system expression in double negative 2, activated naïve and activated memory B cells in systemic lupus erythematosus. Front Immunol [Internet]. 2023 [cited 2025 Apr 14];14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37675114/

12. Lao J, Huang R, Wu R, Yuan Y. Changes of Peripheral T Cells in Systemic Lupus Erythematosus Patients. Immun Inflamm Dis [Internet]. 2025 Feb 1 [cited 2025 Apr 27];13(2):e70156. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11843224/

13. Huang J, Li X, Zhu Q, Wang M, Xie Z, Zhao T. Imbalance of Th17 cells, Treg cells and associated cytokines in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. Front Immunol [Internet]. 2024 [cited 2025 Apr 27];15:1425847. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11288813/

14. Seki N, Tsujimoto H, Tanemura S, Kojima S, Miyoshi F, Kikuchi J, et al. Cytotoxic Tph subset with low B-cell helper functions and its involvement in systemic lupus erythematosus. Commun Biol [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Apr 28];7(1):277. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10918188/

15. Jin X, Chen J, Wu J, Lu Y, Li B, Fu W, et al. Aberrant expansion of follicular helper T cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. Front Immunol [Internet]. 2022 Sep 2 [cited 2025 Apr 28];13:928359. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9478104/

16. Zheng F, Xu H, Zhang C, Hong X, Liu D, Tang D, et al. Immune cell and TCR/BCR repertoire profiling in systemic lupus erythematosus patients by single-cell sequencing. Aging (Albany NY) [Internet]. 2021 [cited 2025 Apr 29];13(21):24432. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8610142/

17. Moysidou E, Lioulios G, Christodoulou M, Xochelli A, Stai S, Iosifidou M, et al. Increase in Double Negative B Lymphocytes in Patients with Systemic Lupus Erythematosus in Remission and Their Correlation with Early Differentiated T Lymphocyte Subpopulations. Curr Issues Mol Biol [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2025 Apr 29];45(8):6667–81. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10453294/

18. Du SW, Jacobs HM, Arkatkar T, Rawlings DJ, Jackson SW. Integrated B Cell, Toll-like, and BAFF Receptor Signals Promote Autoantibody Production by Transitional B Cells. The Journal of Immunology [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2025 May 26];201(11):3258–68. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30373855/