

Capítulo 10

DOENÇAS AUTOIMUNES: PRINCIPAIS DOENÇAS E SUA RELEVÂNCIA NA ATUALIDADE

FREDERICO MULLER LAUXEN¹
ISABELLA DRESSLER²
ISADORA MACHADO TREVISAN²
IZABEL CRISTINA LEMES SCHNEIDER²
JOÃO PEDRO VARGAS ZOLET²
LAURA DE GASPERI POMPERMAYER²
LORENZO ROANI PECHE²
LUAN RITTER SOUTO³
LUANA AMBROZINI ROSSATTO²
MARCELE EDUARDA MINELLA BOEIRA²
MARIA LETÍCIA ROCHA DE OLIVEIRA LIMA²
MURILO KLEIN RAUBER²
ROGERIO HINTZ GERMANOS²
SHANTEL MOLIN²

1. Discente - Medicina em Atitus Educação.
2. Discente - Medicina na Universidade Luterana do Brasil.
3. Discente - Medicina na Universidade do Vale do Taquari.

Palavras-chave

Doenças Autoimunes; Diagnóstico; Tratamento.

INTRODUÇÃO

Doenças autoimunes (DAI) ocorrem quando o sistema imunológico falha em distinguir entre os antígenos próprios e os estranhos, atacando os tecidos do próprio corpo. Essas doenças podem ser divididas em duas categorias: sistêmicas, que afetam múltiplos órgãos e tecidos, e órgão-específicas, que atacam principalmente um órgão ou tipo de tecido.

Entre as doenças autoimunes órgão-específicas, a tireoidite de Hashimoto é notável. Nela, o sistema imunológico ataca a glândula tireoide, resultando em sua inflamação e redução progressiva da função, o que causa hipotireoidismo. Os sintomas incluem fadiga, ganho de peso, pele seca e sensibilidade ao frio. O diabetes mellitus tipo 1 também é uma condição que merece destaque, onde o sistema imunológico destrói as células-beta do pâncreas, responsáveis pela produção de insulina. A ausência de insulina prejudica a regulação dos níveis de glicose no sangue, podendo levar a complicações graves, como cetoacidose diabética, doenças cardiovasculares e problemas renais. A doença de Crohn é outra doença autoimune localizada, que causa inflamação crônica do trato gastrointestinal, podendo resultar em cicatrização da parede intestinal, perda de peso, anemia, fadiga e aumento do risco de câncer.

A psoríase é uma doença autoimune crônica que afeta a pele, caracterizada pelo aumento da velocidade do ciclo de vida das células cutâneas, levando ao acúmulo de células mortas e à formação de manchas vermelhas e escamosas. Embora possa ter efeitos sistêmicos, é principalmente uma condição localizada.

Dentre as doenças autoimunes sistêmicas, a artrite reumatoide (AR) se destaca por causar inflamação crônica nas articulações, resultando em dor, inchaço e possível destruição articular. Além das articulações, pode causar sintomas

sistêmicos como fadiga e febre. O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é outra condição sistêmica que afeta vários órgãos, como pele, articulações, rins e sistema nervoso, apresentando sintomas como fadiga, febre, erupção cutânea em forma de borboleta no rosto e problemas renais. A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune neurológica que provoca lesões cerebrais e medulares, causando sintomas como fadiga intensa, fraqueza muscular, problemas de coordenação, dores articulares e disfunção intestinal e da bexiga.

Compreender características, sintomas e opções de tratamento dessas doenças autoimunes é crucial para um manejo eficaz e para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes. A conscientização e o diagnóstico preciso são essenciais para controlar a progressão da doença e minimizar seus impactos no organismo.

METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa descritiva, realizada entre os meses de junho e agosto de 2024, por intermédio de pesquisas nas bases de dados como Pubmed e SciELO. Foram utilizados filtros que trouxessem a temática de doenças autoimunes, DAI sistêmicas, DAI órgão-seletivas, artrite reumatoide, diabetes mellitus tipo I, psoríase, tireoidite de Hashimoto, lúpus eritematoso sistêmico, doença de Crohn e esclerose múltipla. Os critérios de inclusão dos 47 artigos encontrados foram: data de publicação (preferencialmente nos últimos 10 anos), estudos de incidência e prevalência, disponibilizados na íntegra e, principalmente, estudos do tipo revisão/meta-análise que abordaram de forma completa a temática buscada para o capítulo.

Após a seleção, restaram 23 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados e discussões base-

ados nas revisões selecionadas foram apresentados em formato descritivo, divididos em subseções sobre as doenças autoimunes de forma individual, elucidando, de forma mais exclusiva, cada uma das principais doenças autoimunes da maneira qualitativa, objetiva e informativa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Artrite reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é uma condição inflamatória crônica de causa ainda desconhecida. Ela provoca danos irreversíveis nas articulações devido à proliferação de macrófagos e fibroblastos na membrana sinovial, que ocorre após um possível estímulo autoimune ou infeccioso. Além dos problemas articulares, a AR pode afetar diversos órgãos e reduzir a expectativa de vida, principalmente devido ao aumento da mortalidade por doenças cardiovasculares, infecções e neoplasias. As principais consequências da AR incluem a deterioração da qualidade de vida, incapacidade funcional, perda de produtividade e elevados custos para a sociedade (GOV).

Durante muitos anos, a AR foi considerada uma doença de caráter benigno. No entanto, estudos recentes revelaram que seus efeitos prejudiciais sobre a mobilidade física e a capacidade funcional, além da persistência da inflamação (como a aterosclerose acelerada), fazem com que a expectativa de vida dos pacientes com AR seja significativamente reduzida em comparação com a população geral. Aproximadamente 50% dos indivíduos com AR tornam-se incapazes de trabalhar dentro de 10 anos após o início da doença, o que acarreta um impacto econômico e social considerável. Nesse cenário, é fundamental compreender melhor a etiopatogênese da AR e acompanhar os avanços no arsenal terapêutico (GOLDNER *et al.*, 2011).

Em geral, a AR afeta tanto grandes quanto pequenas articulações e está frequentemente associada a manifestações sistêmicas, como rigidez matinal, fadiga e perda de peso. Quando a doença compromete outros órgãos, a morbidade e a gravidade aumentam, podendo reduzir a expectativa de vida em cinco a dez anos. Conforme a doença avança, os pacientes enfrentam dificuldades significativas para realizar atividades diárias e profissionais, resultando em um impacto econômico considerável tanto para os indivíduos quanto para a sociedade (LAURINDO *et al.*, 2004).

O diagnóstico da AR depende da combinação de sintomas e sinais clínicos, achados laboratoriais e radiográficos. Os critérios para diagnóstico são orientados pelos critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia e incluem: rigidez matinal que persiste por pelo menos uma hora; artrite em três ou mais áreas, com pelo menos três articulações mostrando edema de partes moles ou derrame articular, conforme observado pelo médico; artrite das articulações das mãos, incluindo punho, interfalangeanas proximais e metacarpofalângicas; artrite simétrica; presença de nódulos reumatoides; fator reumatoide sérico positivo; e alterações radiográficas, como erosões ou descalcificações localizadas, identificadas em radiografias das mãos e punhos (LAURINDO *et al.*, 2004).

Estima-se que a contribuição genética para o desenvolvimento da AR seja de cerca de 60%. Os fatores genéticos estão fortemente associados à positividade do anticorpo antipeptídeo cíclico citrulinado (anti-CCP) e à resposta do paciente ao tratamento. Diversos *loci* foram relacionados ao desenvolvimento da AR, com os alelos HLA-DRB1 sendo a principal associação genética, estando relacionados ao desenvolvimento de formas mais graves da doença. Os ale-

los HLA-DRB1 possuem sequências de aminoácidos glutamina-leucina-arginina-alanina-alanina (QRRAA, RRRAA ou QKRRAA), conhecidas como epítipo comum (*shared epitope*), que estão conservadas nas posições 71-75 da terceira região de hipervariabilidade da cadeia beta da molécula HLA-DRB1. Diversos estudos têm investigado a relação entre a presença desses alelos e o desenvolvimento da AR, mas ainda não há um consenso claro sobre essa associação (GOLDNER *et al.*, 2011).

Em relação ao sexo, a AR afeta aproximadamente três vezes mais mulheres do que homens; vários estudos sugerem que o sexo feminino está associado ao desenvolvimento de formas mais graves da doença. No entanto, essas observações ainda são controversas (GOLDNER *et al.*, 2011).

Há também evidências que sugerem que infecções por microrganismos podem influenciar a fisiopatologia da AR por meio de mecanismos de mimetismo molecular. Entre os microrganismos mais estudados estão o *Proteus mirabilis* e o vírus Epstein-Barr (GOLDNER *et al.*, 2011).

Além disso, estudos clínicos e epidemiológicos mostram uma prevalência elevada de periodontite e perda dentária em pacientes com AR. Sugere-se que a periodontite possa atuar como um fator desencadeador e mantenedor da resposta inflamatória autoimune na AR (GOLDNER *et al.*, 2011).

O diagnóstico precoce e o início imediato do tratamento são essenciais para controlar a atividade da doença e prevenir a incapacidade funcional e danos articulares irreversíveis. Os principais objetivos do tratamento são prevenir ou controlar a lesão articular, evitar a perda de função e reduzir a dor, buscando maximizar a qualidade de vida dos pacientes. Embora a remissão completa seja o objetivo final do tratamento, ela raramente é alcançada. A abordagem terapêutica começa com a educação do paciente e

de seus familiares sobre a doença, as opções de tratamento e os riscos e benefícios associados. Um acompanhamento multidisciplinar é fundamental, idealmente sob a orientação de um reumatologista. O tratamento deve ser considerado um processo dinâmico, que requer constante reavaliação. As decisões sobre o plano terapêutico devem ser compartilhadas com o paciente e a avaliação por um reumatologista é altamente recomendada se o médico responsável não se sentir seguro em gerenciar a doença (LAURINDO *et al.*, 2004).

A AR resulta da ação das células T e B autorreativas, que desencadeiam a sinovite, infiltração celular e um processo desordenado de destruição e remodelação óssea. A membrana sinovial desempenha um papel central como fonte de citocinas pró-inflamatórias e proteases, colaborando com osteoclastos e condrócitos na destruição das articulações. O crescimento de tecido proliferativo invade a cavidade articular, afetando a cartilagem e o tecido ósseo e formando o pannus, que é característico da AR (GOLDNER *et al.*, 2011).

Diversas hipóteses buscam explicar a sequência de eventos na AR. A mais aceita sugere que modificações pós-traducionais induzidas por agentes ambientais tornam moléculas próprias imunogênicas. A exposição prolongada ao tabaco ou a outros estímulos ambientais pode levar a uma resposta imune adaptativa aos peptídeos citrulinados, antecipando o aparecimento dos sintomas clínicos da AR por vários anos. Fibrinogênio e vimentina citrulinados foram identificados nas articulações de pacientes com AR. É provável que outras proteínas também sofram citrulinização. Embora a relação entre a positividade para o fator reumatoide (FR) e o desenvolvimento da AR ainda não seja completamente compreendida, há uma conexão significativa entre ambos. A presença de agregados

de imunoglobulina do tipo G (IgG) ou complexos de IgG-FR ativa o sistema complemento, resultando em vários fenômenos inflamatórios. A ativação do complemento pelos imunocomplexos pode iniciar uma inflamação vascular com depósitos de FR em arteríolas, originando vasculites que afetam significativamente a qualidade e a expectativa de vida dos pacientes. Além disso, o reconhecimento dos complexos imunes por fagócitos desencadeia a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), exacerbando o processo inflamatório (GOLDNER *et al.*, 2011).

Recentemente, foi identificada uma nova classe de células T auxiliares, as células CD4+ produtoras de interleucina 17 (IL-17). As células Th17 desempenham um papel importante na proteção contra infecções, promovendo a eliminação de microrganismos através do recrutamento de neutrófilos e ativação de macrófagos. Estudos recentes mostram que as células Th17 têm papel crucial na modulação das respostas autoimunes associadas à AR e à esclerose múltipla, doenças anteriormente consideradas dependentes de células Th1. Na AR, as células Th17 parecem influenciar o desenvolvimento da sinovite e a destruição articular através da interação com células dendríticas, macrófagos e células B.

No passado, a AR era considerada uma doença de natureza benigna e com bom prognóstico. As terapias disponíveis eram de baixo custo e focadas apenas no controle dos sintomas, com a expectativa de uma possível regressão da doença. No entanto, nas últimas décadas, a AR tem sido reconhecida como uma condição agressiva, associada a um aumento na morbidade e mortalidade dos pacientes. Como resultado, a abordagem terapêutica para a AR mudou drasticamente (GOLDNER *et al.*, 2011).

Atualmente, o tratamento da AR envolve uma combinação de medidas, incluindo educação do paciente, terapias psicossociais e medicamentosas. Além das drogas anti-inflamatórias não esteroidais (AINEs) e glicocorticoides (CGs) em baixas doses ou administrados intra-articularmente, o tratamento também abrange drogas antirreumáticas modificadoras do curso da doença (DMARDs) e agentes imunobiológicos. A escolha dos medicamentos é baseada na avaliação do equilíbrio entre eficácia e segurança. Os benefícios da intervenção precoce no tratamento da AR estão bem estabelecidos, sendo recomendada uma abordagem agressiva para alcançar a remissão do processo inflamatório. No entanto, ainda existem várias dúvidas e controvérsias sobre a escolha da terapia ideal e o uso de agentes biológicos (GOLDNER *et al.*, 2011).

A atividade da doença deve ser avaliada periodicamente até que o paciente alcance a remissão. Recomenda-se a realização de exames radiográficos das mãos, punhos e pés anualmente para monitorar a evolução das erosões ósseas (GOLDNER *et al.*, 2011).

Diabetes mellitus tipo I

O diabetes tipo 1 (DM1) é uma doença crônica que impede o organismo de produzir insulina, importante hormônio que regula os níveis de açúcar no sangue. Isso acontece quando o sistema imunológico ataca e destrói as células beta produtoras de insulina do pâncreas. A falta de insulina faz com que as células não absorvam o açúcar adequadamente, levando a níveis elevados de açúcar no sangue. O tratamento do DM1 envolve o uso de insulina exógena e monitoramento cuidadoso dos níveis de glicemia, o que é importante para prevenir complicações graves (GOV).

A epidemiologia mostra que o DM1 está aumentando em todo o mundo, especialmente nos

países nórdicos, como Finlândia e Suécia. A doença geralmente ocorre na infância ou adolescência e é mais comum entre as idades de 4 a 7 e 10 a 14 anos. Embora a genética desempenhe um papel importante, a doença também está ligada a fatores ambientais, como infecções virais e alimentação precoce. Isto pode influenciar no desenvolvimento da doença, mesmo em pessoas sem histórico familiar (SAMPAIO *et al.*, 2023).

Os sintomas de DM1 geralmente aparecem rapidamente e incluem poliúria (micção frequente), polidipsia (sede excessiva), polifagia (fome) e perda de peso inexplicável. Além disso, os pacientes podem sentir fadiga extrema, visão turva e, às vezes, uma condição grave chamada cetoacidose diabética. Este último ocorre quando o corpo começa a quebrar os ácidos graxos para produzir energia em vez de açúcar, o que leva à produção de cetonas, que tornam o sangue mais ácido. A cetoacidose diabética é uma condição médica que pode ser fatal se não for tratada a tempo. O diagnóstico e tratamento precoce dos sintomas do DM1 são importantes para prevenir complicações graves (SILVA *et al.*, 2008).

Ao contrário da antiga crença de que o DM1 progride rapidamente, sabe-se agora que a doença progride lentamente nas fases pré-clínicas, muitas vezes ao longo de vários anos. Durante esse período, as células inflamatórias infiltram-se nas ilhotas pancreáticas, um processo denominado insulite, que causa a destruição das células beta. Esse distúrbio leva à deficiência de insulina, que leva à hiperglicemia e à cetose quando a doença é clinicamente evidente (BALDA & PACHECO-SILVA, 1999).

O DM1 é caracterizado pela presença de células linfonucleares e pela ausência de células β , enquanto outras células das ilhotas, como as células secretoras de glucagon e somatostatina, sobrevivem. As células inflamatórias, incluindo

linfócitos T e macrófagos, são importantes na destruição das células beta. Linfócitos T citotóxicos (CD8+) são mais comuns durante a insulite, mas linfócitos T (CD4+) e linfócitos B também estão presentes. Respostas imunes específicas de linfócitos T que reconhecem antígenos específicos de células β são a base da destruição destas células (BALDA & PACHECO-SILVA, 1999).

Moléculas de adesão como integrinas e ICAM desempenham um papel importante no recrutamento e migração de células inflamatórias para as ilhotas, amplificando assim a resposta autoimune. A expressão de moléculas apresentadoras de antígenos (MHC) nas células beta e outras células tumorais ajuda a amplificar essa resposta. As citocinas produzidas pelos linfócitos T, como IL-2, TNF e interferon- γ , são importantes no desenvolvimento de respostas imunológicas e na estimulação dos linfócitos T para proliferarem e ativarem outras células imunológicas. O sistema imunológico no DM1 é do tipo Th1, que se caracteriza pela produção de citocinas inflamatórias (BALDA & PACHECO-SILVA, 1999).

Além disso, estudos de autoanticorpos contra antígenos de ilhotas, como insulina e glutamato descarboxilase (GAD), foram encontrados como marcadores precoces de DM1. A presença de múltiplos autoanticorpos pode indicar alto risco de desenvolver a doença. No entanto, a precisão deste teste pode variar dependendo da idade e dos anticorpos. Apesar do progresso dos modelos animais (por exemplo, camundongos NOD), as principais diferenças entre esses modelos e os humanos, especialmente na resposta ao tratamento e na influência de fatores como hormônios sexuais, permanecem problemas de pesquisa (BALDA & PACHECO-SILVA, 1999).

Ensaio clínico com imunossupressores como azatioprina e ciclosporina demonstraram

eficácia limitada e preocupações quanto aos efeitos colaterais. Apesar do seu sucesso em animais, outros métodos como a nicotinamida não mostraram resultados significativos em humanos. Isso mostra a complexidade do DM1 e a necessidade de mais pesquisas para desenvolver medicamentos eficazes e seguros (BALDA & PACHECO-SILVA, 1999).

Em resumo, o DM1 é uma doença autoimune complexa que resulta na destruição das células beta pancreáticas, resultando em deficiência de insulina e hiperglicemia. Embora tenham sido feitos grandes progressos na compreensão do sistema imunitário e no desenvolvimento de medicamentos, o tratamento e a prevenção de doenças continuam a ser um desafio. O tratamento atual da DM1 requer administração de insulina e monitorização frequente do açúcar no sangue, incluindo monitorização cuidadosa dos sintomas e complicações. A investigação contínua é fundamental para melhorar as opções de tratamento e encontrar tratamentos para doenças crônicas e debilitantes.

Doença de Crohn

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal (DII), que apresenta episódios de remissão e reincidência. Além disso, a doença é vitalícia, o que a caracteriza como uma doença crônica. A DC é localizada principalmente nas porções finais do trato gastrointestinal, principalmente no íleo distal e no intestino grosso, mas existe a possibilidade da doença se estender por todo o aparelho digestivo (JACQUES *et al.*, 2018).

Descrita em 1932, pelo Dr. Crohn e outros dois médicos, a etiologia da DC permanece desconhecida, apesar de hipóteses apontarem para uma predisposição genética somada a fatores ambientais, alteração da permeabilidade intestinal e uma desregulação do sistema imunológico. As principais queixas de pacientes portadores

da DC são dor no abdômen, cansaço, febre, diarreia com a presença de sangue, sangramento do reto e perda de peso (BECK *et al.*, 2011).

A DC é uma fisiopatologia sem cura, mais prevalente e incidente em países desenvolvidos, chegando a um número de 50:100.000 e 5:100.000 respectivamente. Apresenta uma inflamação crônica do trato digestório de forma não contínua, ou seja, possui segmentos saudáveis entre os segmentos inflamados (GOV).

A DC pode ser dividida de três formas, são elas: inflamatória, fistulosa e estenosante, sendo as duas últimas de maior preocupação médica, pois colocam a vida do paciente em risco. A gravidade e a localização da inflamação determinam a forma como os sintomas se manifestam, tornando o diagnóstico e o tratamento um desafio complexo (CASTRO *et al.*, 2023).

O diagnóstico da doença é difícil, pois seus sintomas podem ser confundidos com os da retocolite ulcerativa. Além disso, não existe um exame Gold Standard e, por isso, o processo envolve uma combinação de avaliações clínicas do paciente, exames de imagem, testes laboratoriais, estudo de imagem, endoscopias e colonoscopias. No momento do diagnóstico, os sintomas mais comuns são diarreia com sangramento, dor abdominal e perda de peso. Já os sinais clínicos mais comuns são febre, palidez, massas abdominais e fístulas. Na área radiológica, os achados mais comuns são presença de fístulas e acometimento do intestino delgado. Os exames por endoscopia mostram lesões ulceradas descontínuas e acometimento focal assimétrico, além de permitir, juntamente da colonoscopia, a coleta de material para avaliação histopatológica. Exames de imagem, como tomografias e ressonâncias magnéticas, ajudam a identificar a extensão da inflamação e a presença de complicações. A combinação dessas

abordagens é crucial para um diagnóstico preciso (JUNIOR *et al.*, 2016).

A DC não tem cura; por conta desse fato, foram desenvolvidos diversos tipos de tratamentos para melhorar a qualidade de vida do paciente. De acordo com a diretriz da American College of Gastroenterology (ACG), há 60 recomendações de tratamentos para indução da remissão e manutenção da remissão da DC, que são feitas com base na gravidade da doença. Enquanto isso, a European Crohn's and Colitis Organization (ECCO), diretriz recentemente atualizada, sugere 10 recomendações para a indução, 13 recomendações para a manutenção de remissão e 7 recomendações para doença perianal, totalizando 30 recomendações. O tratamento primário para a DC leva em conta o uso de medicamentos para a indução e manutenção da remissão, como aminossalicilatos, corticosteroides, antibióticos e imunossupressores, sendo geralmente associado o uso de aminossalicilatos e corticosteroides (BECK *et al.*, 2011).

Os corticoides se mostraram eficazes em induzir a remissão da doença, mas acabam não sendo indicados para a manutenção da remissão, por conta dos seus efeitos adversos (hipertensão arterial, diabetes e osteoporose). Em casos de tratamento na fase grave, após a internação, é indicado o uso de corticoides administrados por vias parenterais, e em casos de sepse (causada por conta da DC perfurante), é indicado o uso combinado a antibióticos. De forma geral, antibióticos acabam sendo ineficazes para o tratamento da indução ou manutenção da remissão na DC. Uma revisão de estudo publicada em 2019 concluiu que antibióticos possuem benefícios modestos; assim, as diretrizes ACG e ECCO acabaram não recomendando o uso dos antibióticos para indução e manutenção da remissão da DC, apesar dos antibióticos apresentarem um papel no manejo de pacientes com complicações sépticas. Os imunossupressores

são outra forma de tratamento para DC grave, sendo mais utilizados em pacientes que não podem ser descontinuados do uso de corticoides ou não podem ter suas doses reduzidas (BECK *et al.*, 2011).

O tratamento secundário da DC, que se refere às intervenções aplicadas após o uso de terapias primárias, é fundamental para o manejo de pacientes com resposta inadequada às abordagens iniciais ou com necessidade de manutenção a longo prazo. O tratamento secundário abrange a utilização de medicamentos imunomoduladores e agentes biológicos, além de cuidados nutricionais e suporte adicional. Os imunomoduladores, como a azatioprina e a 6-mercaptopurina, desempenham um papel crucial no tratamento secundário, especialmente em pacientes que não respondem completamente aos corticosteroides ou que apresentam efeitos colaterais significativos com o uso prolongado desses medicamentos. Esses agentes atuam modulando a resposta imunológica para reduzir a inflamação crônica e ajudar na manutenção da remissão clínica. Outro imunomodulador importante é o metotrexato, frequentemente utilizado em casos de doença de Crohn com envolvimento ileal ou quando outras terapias falham (BECK *et al.*, 2011).

Além disso, os agentes biológicos são uma opção terapêutica avançada e são empregados em situações de DC moderada a grave que não responderam adequadamente às terapias convencionais. Os inibidores do fator de necrose tumoral (TNF), como infliximabe e adalimumabe, têm demonstrado eficácia na indução e manutenção da remissão, aliviando os sintomas e melhorando a qualidade de vida. Outros agentes biológicos, como vedolizumabe e ustekinumab (um anticorpo monoclonal direcionado a IL-12 e IL-23), são utilizados em pacientes que não respondem aos anti-TNF ou que têm doença refratária (BECK *et al.*, 2011).

A abordagem cirúrgica para o tratamento da DC está relacionada ao tempo de evolução da doença e a ineficácia do tratamento clínico. O tratamento cirúrgico é indicado a pacientes com obstrução intestinal, fístulas entéricas, abscesso, hemorragias, perfuração, neoplasia maligna e instabilidade clínica. Esse processo cirúrgico pode resultar na perda de até 100 cm do intestino do paciente, podendo levar à síndrome do intestino curto, por isso, sempre é deixada como última opção do tratamento (BECK *et al.*, 2011).

A DC representa um desafio significativo na prática clínica devido à sua natureza crônica e complexa, caracterizada por episódios de inflamação intermitente ao longo do trato gastrointestinal. Desde sua descrição em 1932, a compreensão da DC evoluiu, mas sua etiologia permanece obscura, envolvendo uma interação complexa entre predisposição genética, fatores ambientais e disfunções imunológicas. A apresentação clínica variada e a falta de um exame diagnóstico padrão dificultam a detecção precoce e precisa da doença. O manejo da DC exige uma abordagem multifacetada, com ênfase na combinação de terapias medicamentosas para indução e manutenção da remissão, e a consideração cuidadosa do tratamento cirúrgico para complicações graves. A evolução das diretrizes de tratamento, como as da American College of Gastroenterology e da European Crohn's and Colitis Organization, reflete o progresso contínuo na busca por estratégias terapêuticas mais eficazes. A introdução de agentes biológicos e imunomoduladores tem sido fundamental para pacientes com doença moderada a grave que não respondem a terapias convencionais. Embora a cirurgia seja reservada para casos de complicações severas, sua implementação deve ser cuidadosa para minimizar a perda de função intestinal e suas consequências, como a síndrome do intestino curto. Em resumo,

a gestão da DC demanda uma abordagem personalizada e contínua, focada em otimizar a qualidade de vida do paciente e em ajustar as estratégias terapêuticas conforme a evolução da doença e as respostas ao tratamento.

Esclerose múltipla

A esclerose múltipla (EM) é uma doença neurológica crônica e progressiva que afeta o sistema nervoso central (SNC), resultando em sintomas que podem variar em intensidade e duração. A doença é caracterizada pela destruição da mielina, uma substância que cobre, acelera a transmissão de sinais e protege as fibras nervosas, causando interferências na comunicação entre o cérebro e o resto do corpo. Segundo a National Multiple Sclerosis Society (2023), a esclerose múltipla é uma das principais causas de deficiência neurológica em adultos jovens e afeta cerca de 2,8 milhões de pessoas em todo o mundo.

Os sintomas da esclerose múltipla podem variar amplamente de paciente em paciente, dependendo de qual via é acometida. Alguns dos possíveis sintomas são fala mais lenta, palavras arrastadas, voz trêmula, disfagias, fadiga (cansaço intenso e momentâneo), interferência na memória e nas execuções das tarefas, depressão, ansiedade, transtorno de humor, irritabilidade, flutuação entre depressão e mania. Estes sintomas ocorrem devido à formação de placas de desmielinização em diferentes áreas do cérebro e da medula espinhal, que são as mais afetadas (ALVES *et al.*, 2014).

O diagnóstico se baseia em anamnese e exame físico do paciente e posteriormente é confirmado com ressonância magnética, potencial evocado miogênico vestibular e exame de líquido. Após isso, é necessário estabelecer o nível ou estágio de acometimento por meio da Escala Expandida do Estado de incapacidade, que possui vinte itens com escores que variam de 0

a 10 e auxilia no monitoramento da doença (SILVA & SILVA, 2014).

Existem diferentes formas de esclerose múltipla, sendo a relapsante-remitente (EMRR) a mais comum. A EMRR é caracterizada por períodos de exacerbação e de remissão dos sintomas. Em contraste, a forma progressiva primária (EMPP) é marcada por uma progressão contínua dos sintomas sem períodos claros de remissão. A forma progressiva secundária (EMPS) inicia-se como EMRR, mas eventualmente se transforma em uma progressão contínua da doença (MOTA *et al.*, 2013).

O tratamento da EM é amplamente variado e pode trazer benefícios como melhora dos sintomas, modificação do curso natural da doença e reabilitação. Os glicocorticoides são indicados para tratamento de surtos. Já os imunomoduladores são drogas que atuam nos desarranjos preexistentes no sistema imune e mudam o desfecho natural da doença. O uso de terapias alternativas, como o canabidiol, segundo a Multiple Sclerosis News Today, apontou efeitos positivos nos sintomas de espasticidade e dor, embora os resultados ainda não sejam muito confiáveis (ALVES *et al.*, 2014).

Em suma, a esclerose múltipla é uma condição complexa que exige uma abordagem abrangente e multidisciplinar para o seu manejo. Compreender os múltiplos aspectos da doença, desde o diagnóstico até o tratamento e suporte, é essencial para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e avançar no desenvolvimento de novas terapias. A contínua pesquisa e o apoio às pessoas afetadas são fundamentais para enfrentar os desafios impostos por essa condição debilitante.

Tireoidite de Hashimoto

A tireoidite de Hashimoto é a doença autoimune mais comum que afeta a glândula tireoide,

resultando em inflamação crônica e, frequentemente, hipotireoidismo. Esta revisão examina patogênese, epidemiologia, sintomas, diagnóstico, tratamento e implicações atuais da tireoidite de Hashimoto.

A tireoidite de Hashimoto, também conhecida como tireoidite linfocítica crônica, foi descrita pela primeira vez em 1912 pelo Dr. Harkuro Hashimoto. É caracterizada pela infiltração linfocítica da glândula tireoide e é a principal causa de hipotireoidismo em regiões com adequada ingestão de iodo (HASHIMOTO, 1912).

A patogênese da tireoidite de Hashimoto envolve uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais. Genes como HLA-DR3, HLA-DR4 e HLA-DR5 têm sido associados à doença (ANTONELLI *et al.*, 2015). Fatores ambientais, incluindo infecções virais, excesso de iodo e exposição à radiação, podem desencadear a resposta autoimune em indivíduos geneticamente predispostos (ANTONELLI *et al.*, 2015). A resposta imune resulta na produção de anticorpos contra a tireoglobulina (TgAb) e a peroxidase tireoidiana (TPOAb), levando à destruição progressiva do tecido tireoidiano (ANTONELLI *et al.*, 2015).

A tireoidite de Hashimoto afeta cerca de 5% da população mundial, sendo mais prevalente em mulheres, com uma razão de 7:1 em relação aos homens (BAUER *et al.*, 2007). A incidência aumenta com a idade, sendo mais comum entre os 30 e 50 anos (BAUER *et al.*, 2007). A prevalência varia entre regiões, sendo maior em áreas com alta ingestão de iodo (BAUER *et al.*, 2007).

Os sintomas da tireoidite de Hashimoto variam de acordo com a gravidade do hipotireoidismo. Os sintomas mais comuns incluem fadiga, ganho de peso, intolerância ao frio, constipação, pele seca, queda de cabelo e depressão (BAUER *et al.*, 2007). Em casos avançados,

podem ocorrer mixedema e coma mixedematoso, uma condição potencialmente fatal (BAUER *et al.*, 2007).

O diagnóstico da tireoidite de Hashimoto é baseado em exames clínicos e laboratoriais. A presença de anticorpos anti-TPO e anti-Tg é um marcador importante da doença (ANTONELLI *et al.*, 2015). Os níveis de TSH (hormônio estimulante da tireoide) geralmente estão elevados, enquanto os níveis de T3 e T4 estão reduzidos em casos de hipotireoidismo (ANTONELLI *et al.*, 2015). A ultrassonografia da tireoide pode mostrar uma glândula heterogênea e hipoecogênica (ANTONELLI *et al.*, 2015).

O tratamento da tireoidite de Hashimoto visa normalizar os níveis hormonais e aliviar os sintomas do hipotireoidismo. A levotiroxina, uma forma sintética do hormônio T4, é o tratamento de escolha (BAUER *et al.*, 2007). A dosagem é ajustada com base nos níveis de TSH, com monitoramento regular para assegurar a manutenção de níveis hormonais adequados (BAUER *et al.*, 2007). Em alguns casos, a administração de T3 pode ser considerada (BAUER *et al.*, 2007).

A tireoidite de Hashimoto tem implicações significativas na saúde pública devido à sua alta prevalência e ao impacto na qualidade de vida dos pacientes. O manejo adequado é crucial para prevenir complicações a longo prazo, como doenças cardiovasculares e infertilidade (BAUER *et al.*, 2007). Avanços na compreensão dos mecanismos imunológicos e genéticos da doença podem levar ao desenvolvimento de terapias mais direcionadas e eficazes (ANTONELLI *et al.*, 2015).

A tireoidite de Hashimoto é uma condição autoimune prevalente que requer diagnóstico e tratamento adequados para evitar complicações severas. A pesquisa contínua sobre os mecanis-

mos subjacentes e os fatores de risco pode melhorar significativamente o manejo clínico e a qualidade de vida dos pacientes afetados.

Lúpus eritematoso sistêmico

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune sistêmica caracterizada por uma ampla gama de manifestações clínicas que afetam múltiplos órgãos, como pele, articulações, coração, rins, serosas, nervos e vasos sanguíneos (TANAKA, 2020). A denominação “Lúpus” originou-se de lesões cutâneas semelhantes a mordidas de lobo (*lupus*, em latim) no rosto, com formato de borboleta e coloração avermelhada (SERPA *et al.*, 2024). Embora o LES seja mais comum em mulheres em idade reprodutiva, especialmente entre a terceira e quarta décadas de vida, com uma proporção homem-mulher de aproximadamente 1:10. Seus sintomas não se restringem a uma única localidade, sendo uma doença sistêmica (TANAKA, 2020). A expressão do lúpus eritematoso resulta de complexas interações entre os sistemas imune inato e adaptativo, com fatores ambientais, genéticos e epigenéticos também desempenhando papéis importantes em sua patogênese, tendo como destaque o Interferon tipo I (IFN), fator patogênico primário da doença (ZUCCHI *et al.*, 2023). Desde a década de 1960, o prognóstico para pacientes com LES melhorou significativamente, graças à terapia com glicocorticoides, com taxas de sobrevivência de 90% ou mais após 5 anos, 70-90% após 10 anos e 50-70% após 20 anos (TANAKA, 2020).

O LES é diagnosticado e classificado com base nos sintomas clínicos, sinais e biomarcadores laboratoriais do paciente, que refletem a reatividade imunológica e a inflamação em múltiplos órgãos. Os critérios de classificação da Aliança Europeia de Associações de Reumatologia/Colégio Americano de Reumatologia

de 2019 (EULAR/ACR-2019) fortalecem o papel dos biomarcadores imunológicos e apresentam maior sensibilidade (96,1%) e especificidade (93,4%). Os principais biomarcadores descritos pelo EULAR/ACR-2019 para o LES são: proteinúria superior a 0,5 g/24 h em amostra de urina de 24 horas ou uma proporção de proteína/creatinina na urina equivalente; evidências de hemólise, como reticulocitose, baixa haptoglobina, bilirrubina indireta elevada, LDH elevada e teste de Coombs (antiglobulina direta) positivo; contagem de leucócitos inferior a 4000/mm³; contagem de plaquetas inferior a 100.000/mm³; anticorpos antinucleares (ANA) com título $\geq 1:80$ em células HEp-2 ou um teste equivalente positivo pelo menos uma vez (recomenda-se fortemente o teste por imunofluorescência em células HEp-2 ou um imunoensaio de triagem de ANA em fase sólida com desempenho equivalente); anticorpos anti-dsDNA em imunoensaio com especificidade demonstrada $\geq 90\%$ para LES contra controles de doenças relevantes; níveis baixos de complementos C3 e C4; e anticorpos anticardiolipina (IgA, IgG ou IgM) em títulos médios ou altos (> 40 APL, GPL ou MPL, ou $> 99^\circ$ percentil) ou anticorpos anti- $\beta 2$ GPI positivos (IgA, IgG ou IgM) ou anticoagulante lúpico positivo (YU *et al.*, 2021).

A necessidade de tratamento para o lúpus eritematoso sistêmico, a indicação de glicocorticoides e medicamentos imunossupressores, assim como a dose terapêutica inicial, são determinadas por uma avaliação extensa da atividade da doença, dos principais órgãos afetados e de complicações, como infecções e doenças cardíacas. Conforme o algoritmo diagnóstico e terapêutico desenvolvido por Hahn, que é considerado uma diretriz terapêutica padrão, recomenda-se o início imediato de uma terapia combinada com glicocorticoides em altas doses e medicamentos imunossupressores para pacientes com lesões graves em órgãos (como nefrite

lúpica e lúpus do sistema nervoso central) e alta atividade da doença. Nesse contexto, os medicamentos imunossupressores, como a terapia de pulso com ciclofosfamida intravenosa (IV-CY) e o micofenolato mofetil (MMF), são recomendados, sendo a hidroxicloroquina utilizada concomitantemente como agente de suporte padrão. Em contrapartida, para pacientes clinicamente assintomáticos com resultados de teste estáveis não é recomendado nenhum tratamento. Pacientes sem lesões graves em órgãos podem receber terapia paliativa ou até mesmo nenhum tratamento (TANAKA, 2020).

Psoríase

A psoríase é uma doença papuloescamosa que apresenta variações em termos de morfologia, distribuição, severidade e evolução. Suas lesões típicas são bem delimitadas, circulares, com pápulas vermelhas ou placas cobertas por uma escama seca de cor cinza ou branco-prateado. Além disso, essas lesões são comumente distribuídas de forma simétrica em áreas como o couro cabeludo, cotovelos, joelhos, região lombossacral e nas dobras cutâneas. Em alguns casos, a psoríase pode afetar a mucosa oral e a língua. A doença pode manifestar-se de diferentes formas, incluindo psoríase gutata, psoríase pustulosa e psoríase eritrodérmica (LAN-GLEY *et al.*, 2005).

A psoríase é uma condição que afeta cerca de 2% da população dos Estados Unidos, sendo sua prevalência notavelmente baixa entre certos grupos étnicos, como os japoneses, e possivelmente inexistente entre aborígenes australianos e índios da América do Sul. A primeira manifestação da doença geralmente ocorre entre os 15 e 20 anos, enquanto uma segunda fase pode surgir entre os 55 e 60 anos. Em um estudo clínico envolvendo 2.147 pacientes, realizado por Henseler e Christophers, foram identificados dois tipos principais de psoríase: tipo I e tipo II.

A psoríase do tipo I, em particular, tende a se manifestar antes dos 40 anos, é geralmente mais severa e frequentemente apresenta uma predisposição familiar, sugerindo a influência de fatores genéticos (LANGLEY *et al.*, 2005).

Embora a psoríase não represente um risco de vida imediato para os pacientes, a doença tem um impacto significativo na qualidade de vida. Pessoas com psoríase frequentemente experimentam uma qualidade de vida reduzida, que pode ser comparável ou até pior do que a de indivíduos com outras condições graves, como isquemia e diabetes. Esse comprometimento é exacerbado pelo estigma associado à doença, o que pode levar à depressão e, em mais de 5% dos casos, a pensamentos suicidas (LANGLEY *et al.*, 2005).

Não existe uma correlação significativa entre a gravidade ou a localização das lesões de psoríase e o impacto psicológico que os pacientes experimentam. Além disso, embora o papel do estresse psicológico na exacerbação ou desencadeamento da psoríase ainda não seja completamente compreendido, mais de 60% dos pacientes relatam que o estresse é fator-chave ou gatilho para a doença. É reconhecido que o estresse psicológico pode influenciar a resposta do sistema imunológico, e há evidências de que respostas neuroendócrinas ao estresse possam contribuir para a patogênese de doenças autoimunes crônicas, como a artrite reumatoide. No entanto, no caso da psoríase, essa área ainda requer mais estudos e investigação (LANGLEY *et al.*, 2005).

Diversos instrumentos têm sido utilizados para avaliar o impacto de diferentes doenças na vida dos pacientes, embora, em geral, esses métodos não sejam tão eficazes. Entretanto, um novo instrumento denominado "utilidades" tem sido desenvolvido e aplicado em doenças de pele. Este método envolve perguntar aos paci-

entes se eles trocariam um estado livre de doenças pelo resto de suas vidas por uma redução na expectativa de vida e quanto tempo estariam dispostos a sacrificar. Segundo este modelo, pacientes com psoríase estariam dispostos a abrir mão de 2,8 anos de vida para não terem a doença, enquanto aqueles com psoríase severa estariam dispostos a sacrificar 4,2 anos de suas vidas (LANGLEY *et al.*, 2005).

Em conclusão, a psoríase, apesar de não representar uma ameaça à vida, exerce um impacto profundo na qualidade de vida dos pacientes, afetando não apenas o bem-estar físico, mas também o psicológico. A evidência sugere que a condição está fortemente ligada a questões emocionais, como estigma e depressão, e o estresse é frequentemente identificado como um fator desencadeante. A introdução de novos métodos para medir a disposição dos pacientes em sacrificar anos de vida para aliviar a doença destaca a necessidade urgente de estratégias de tratamento que integrem tanto a gestão dos sintomas físicos quanto o suporte psicológico. A compreensão mais profunda desses aspectos poderá levar a abordagens mais eficazes e a uma melhoria geral na qualidade de vida dos indivíduos afetados pela psoríase.

CONCLUSÃO

É inegável afirmar que as DAI afetam, de maneira exponencial, grande parte da população do globo, acometendo profundamente o físico e o mental do paciente que as carrega. Em suma, o capítulo destaca: as doenças autoimunes mais comuns, dividindo-as em sistêmicas e órgão-específicas e detalhando de forma intrínseca cada uma; os sintomas heterogêneos de cada uma delas, salientando suas similaridades e diferenças; a importância do diagnóstico precoce e rastreio genético; os grupos étnicos e gêneros mais afetados por cada DAI. Outrossim,

as principais formas de tratamento de cada doença autoimune vêm sendo estudadas e aprimoradas ao longo dos anos, variando drasticamente dependendo das características individuais da doença em questão. Além disso, a parte psíquica do paciente também foi trabalhada, onde fica evidente que é necessário suporte psicológico para conviver a longo prazo com as DAI devido à longevidade delas e aos seus efeitos na saúde física e mental dos pacientes portadores. As doenças autoimunes não podem ser

prevenidas, entretanto, elas podem ser retardadas e mantidas sob maior controle através da manutenção de hábitos saudáveis, como boa alimentação e atividades físicas regulares. Assim, é de suma importância que a temática das doenças autoimunes receba visibilidade, aspirando, desta maneira, manejá-las da melhor forma possível, aprimorar as informações e aumentar o conhecimento populacional e acadêmico sobre as DAI, garantindo qualidade de vida e evolução de tratamentos para os pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, B. *et al.* Esclerose múltipla: revisão dos principais tratamentos da doença. *Saúde e Meio Ambiente: Revista Interdisciplinar*, v. 3, p. 19, 2014. doi: 10.24302/sma.v3i2.5421.
- ANTONELLI, A. *et al.* Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmunity Reviews*, v. 14, p. 174, 2015. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.016.
- BALDA, C.A. & PACHECO-SILVA, A. Aspectos imunológicos do diabetes melito tipo 1. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 45, p. 175, 1999. doi: 10.1590/S0104-42301999000200015.
- BAUER, D.C. *et al.* Thyroid hormone use, hyperthyroidism and mortality in older women. *The American Journal of Medicine*, v. 120, p. 343, 2007. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.04.034.
- BECK, D.E. *et al.* The ASCRS textbook of colon and rectal surgery. New York: Springer, 2011.
- CASTRO, A.M. *et al.* Parâmetros gerais da doença de Crohn: fisiopatologia, fatores de desenvolvimento e incidência. *Facit Business and Technology Journal*, v. 1, 2023.
- ERRANTE, P.R. & ROMANO JÚNIOR, S.C. Doença de Crohn, diagnóstico e tratamento. *Atas de Ciências da Saúde*, v. 4, p. 31, 2016.
- GOELDNER, I. *et al.* Artrite reumatoide: uma visão atual. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 47, p. 495, 2011. doi: 10.1590/S1676-24442011000500002.
- HASHIMOTO, H. Zur Kenntniss der Lymphomatosen Verandererung Schilddruse (Struma lymphomatosa). *Archiv für Klinische Chirurgie*, 1912.
- JACQUES, E.C.N. *et al.* Doença de Crohn, desafios, diagnósticos e remissão. In: CONGRESSO NACIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 18., São Paulo, 2018.
- LANGLEY, R.G.B. *et al.* Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 64, 2005. doi: 10.1136/ard.2004.033217.
- LAURINDO, I.M.M. *et al.* Artrite reumatóide: diagnóstico e tratamento. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 44, p. 435, 2004.
- APARICIO-VERA, L.A. & GARCÍA-HERRERA, I.P. GEN POMP: acerca de su participación en los mecanismos de autoinmunidad e inflamación. *Revista Paraguaya de Reumatología*, v. 10, p. 30, 2024. doi: 10.18004/rpr/2024.10.01.30.
- MOTA, L.M.H. *et al.* Diretrizes para o tratamento da artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 53, p. 158, 2013.
- SAMPAIO, V.V.L. *et al.* Diabetes Mellitus tipo 1 - uma revisão abrangente sobre a etiologia, epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, p. 24239, 2023. doi: 10.34119/bjhrv6n5-474.
- SERPA, O.V.V. *et al.* Papel del IFN- λ en la patogénesis del Lupus eritematoso sistémico: mecanismos Biomoleculares. *Revista Paraguaya de Reumatología*, v. 10, p. 37, 2024. doi: 10.18004/rpr/2024.10.01.37.
- SILVA, M.E. *et al.* Marcadores genéticos e auto-ímmunes do diabetes melito tipo 1: da teoria para a prática revisão. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 52, 2008. doi: 10.1590/S0004-27302008000200004.
- SILVA, V.M. & SILVA, D.F. Esclerose múltipla: imunopatologia, diagnóstico e tratamento: artigo de revisão. *Interfaces Científicas - Saúde e Ambiente*, v. 2, p. 81, 2014. doi: 10.17564/2316-3798.2014v2n3p81-90
- TANAKA, Y. State-of-the-art treatment of systemic lupus erythematosus. *International Journal of Rheumatic Diseases*, v. 23, p. 465, 2020. doi: 10.1111/1756-185X.13817.
- YU, H. *et al.* Clinical and immunological biomarkers for systemic lupus erythematosus. *Biomolecules*, v. 11, p. 928, 2021. doi: 10.3390/biom11070928.
- ZUCCHI, D. *et al.* Systemic lupus erythematosus: one year in review 2023. *Clinical and Experimental Rheumatology*, v. 41, p. 997, 2023. doi: 10.55563/clinexprheumatol/4uc7e8.