

SAÚDE DA MULHER

Edição XXVIII

Capítulo 1

AUTOIMUNIDADE E DISTÚRBIOS ENDÓCRINOS EM MULHERES: ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR DA EPIDEMIOLOGIA AO TRATAMENTO

LUCAS DE MORAIS FRANCO¹
DÊNISON DAVID GOMES DO NASCIMENTO¹
GUILHERME VILAR DE OLIVEIRA²
ISABELA YANOTA DE TOLEDO¹
RAYLA MARTINS GONÇALVES¹
RENATO BRUNO JOTA DE ALCÂNTARA³
GABRIELA CÉ QUEIROZ⁴
REBECA DE SOUZA TREVELIN⁵
DANIELA MARA MENDES SOARES³
TAINÁ RAQUEL FERNANDA DA SILVA⁶
MURIEL MAYER OLIVEIRA³
FERNANDA QUEIROZ RIBEIRO¹
MARIA EDUARDA MATTANA SOUZA¹

¹Discente – Medicina na Universidade Nove de Julho.

²Discente – Medicina na Universidade do Oeste de Santa Catarina.

³Discente – Medicina na Universidade do Sul de Santa Catarina.

⁴Discente – Medicina na Atitus Educação.

⁵Discente – Medicina na Pontifícia Universidade Católica de São Paulo.

⁶Discente – Medicina na Universidade Estadual de Londrina.

Palavras-Chave: Autoimunidade; Doenças Endócrinas Femininas; Abordagem Multidisciplinar.

INTRODUÇÃO

A autoimunidade é um fenômeno caracterizado pela perda de tolerância imunológica, levando o sistema imunológico a identificar estruturas próprias como antígenos, o que resulta em respostas inflamatórias crônicas e destrutivas. As doenças autoimunes formam um grupo significativo de condições clínicas, afetando cerca de 5% a 8% da população mundial, com a maioria dos casos ocorrendo em mulheres em idade reprodutiva (BJÍHS, 2024). A predominância feminina é atribuída a fatores genéticos, hormonais e imunológicos, especialmente à influência dos esteróides sexuais na resposta imune. Conforme Nobre *et al.* (2024), essas diferenças biológicas tornam as mulheres mais vulneráveis a alterações endócrinas auto imunes, como hipotireoidismo, insuficiência ovariana primária e disfunções associadas à endometriose.

No campo endócrino, as doenças autoimunes são causas primárias de disfunções glandulares. Entre as mais comuns estão a tireoidite de Hashimoto, a doença de Graves, a insuficiência ovariana primária (IOP) e a síndrome de Addison, todas resultantes de processos imunomediados que levam à destruição progressiva do tecido glandular (REASE, 2024). O estudo de Silva *et al.* (2024), publicado na Revista Rease, destaca que o hipotireoidismo autoimune é mais comum em mulheres, especialmente após os 40 anos, e pode resultar em complicações metabólicas significativas, como dislipidemia, resistência à insulina e aumento do risco cardiovascular. Esses achados enfatizam o papel do eixo imune metabólico na manutenção da homeostase endócrina feminina.

A interação entre autoimunidade e sistema endócrino é complexa e bidirecional. Segundo o *Frontiers in Endocrinology* (2024), estudos genéticos de randomização mendeliana indicam que doenças autoimunes sistêmicas, como lúpus

eritematoso sistêmico (LES) e artrite reumatoide, estão associadas a um risco elevado de insuficiência ovariana primária (IOP), sugerindo que processos inflamatórios crônicos podem comprometer a função ovariana. Essa condição, além de causar infertilidade, está ligada a repercussões metabólicas e psicológicas, evidenciando o impacto sistêmico da autoimunidade na saúde feminina.

Outro aspecto relevante é a relação entre endometriose e doenças autoimunes. A revisão sistemática de Nobre *et al.* (2024) mostrou que mulheres com endometriose têm maior risco de desenvolver lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren e doenças inflamatórias intestinais, embora as associações variem conforme a idade e o tempo de diagnóstico. Esses achados apoiam a hipótese de que a endometriose, tradicionalmente vista como uma doença ginecológica, tem uma natureza imuno inflamatória, caracterizada por desregulação de citocinas e células de defesa, além de influência hormonal sobre a resposta imune. A presença de estrogênio, por exemplo, modula a ativação de linfócitos T e B, podendo favorecer respostas autoimunes exacerbadas (VOM STEEG & KLEIN, 2017 *apud* NOBRE *et al.*, 2024).

Além disso, há evidências de que o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal interage diretamente com o sistema imunológico, estabelecendo um equilíbrio entre tolerância e defesa. De acordo com o BJÍHS (2024), distúrbios autoimunes endócrinos frequentemente ocorrem em uma mesma paciente, formando as chamadas síndromes poliglandulares autoimunes, nas quais diferentes glândulas, como tireóide, pâncreas e ovários, são simultaneamente afetadas. Esse padrão multifatorial demonstra que a autoimunidade endócrina não se manifesta isoladamente, mas como um fenômeno sistêmico e integrado, impulsionado por predisposição genética e gatilhos am-

bientais, como infecções virais e estresse oxidativo.

A relevância do tema se destaca não apenas pela prevalência, mas também pelas consequências clínicas e sociais. Mulheres com distúrbios endócrinos autoimunes podem enfrentar infertilidade, distúrbios menstruais, alterações metabólicas e impacto psicológico, resultando em comprometimento da qualidade de vida e saúde reprodutiva. Nesse contexto, compreender os mecanismos fisiopatológicos que relacionam autoimunidade e disfunções endócrinas é essencial para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes e personalizadas. Como ressaltam Nobre *et al.* (2024) e Silva *et al.* (2024), a identificação precoce desses distúrbios e o manejo multidisciplinar são fundamentais para reduzir complicações metabólicas e preservar a função hormonal feminina.

Portanto, este estudo busca explorar a interface entre autoimunidade e disfunções endócrinas em mulheres, destacando os principais mecanismos fisiopatológicos, manifestações clínicas e implicações metabólicas descritas na literatura recente. A análise dessa relação permite compreender a influência recíproca entre o sistema imunológico e o sistema endócrino, contribuindo para o avanço das estratégias diagnósticas e terapêuticas voltadas à saúde integral da mulher.

METODOLOGIA

O presente capítulo foi elaborado a partir de uma revisão narrativa da literatura, com o objetivo de integrar e discutir evidências científicas sobre a autoimunidade e os distúrbios endócrinos em mulheres, considerando aspectos epidemiológicos, imunológicos, hormonais, psicossociais e terapêuticos. Para isso, foi realizada uma busca nas bases de dados PubMed, SciELO, LILACS e *ScienceDirect*, abrangendo o período de 2020 a 2025, utilizando os descritores

controlados dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH): autoimunidade, doenças endócrinas, mulheres, distúrbios hormonais, tratamento multidisciplinar, tireoidite autoimune, diabetes tipo 1 e insuficiência adrenal.

Foram incluídos artigos originais, revisões sistemáticas, revisões narrativas e diretrizes clínicas que abordassem a prevalência, fisiopatologia, diagnóstico e manejo dos principais distúrbios endócrinos autoimunes em mulheres. Critérios de exclusão compreenderam publicações duplicadas, estudos com foco exclusivamente masculino ou animal, e trabalhos sem disponibilidade de texto completo.

A seleção dos artigos foi realizada em duas etapas: leitura dos títulos e resumos, seguida da leitura integral dos textos elegíveis. As informações extraídas foram organizadas de forma temática, considerando as seguintes dimensões: epidemiologia, mecanismos imunológicos e hormonais, principais distúrbios autoimunes endócrinos, impactos psicossociais, abordagens diagnósticas integradas e estratégias terapêuticas multidisciplinares.

A metodologia buscou garantir uma abordagem ampla e interdisciplinar, articulando os campos da endocrinologia, imunologia, ginecologia e psicologia da saúde, de modo a oferecer uma visão holística da mulher com doenças autoimunes endócrinas. A análise qualitativa do material selecionado permitiu identificar lacunas de conhecimento, avanços terapêuticos recentes e perspectivas futuras de cuidado integral.

RESULTADOS

Destaca-se a influência de fatores genéticos, hormonais e ambientais na maior prevalência de doenças autoimunes em mulheres. O estrogênio intensifica respostas imunes, enquanto progesterona e testosterona exercem efeito protetor.

São abordadas doenças como lúpus, tireoidites, diabetes tipo 1 e doença de Addison, além da relação entre ciclo reprodutivo, gestação e autoimunidade. Enfatiza-se também o impacto psicossocial dessas condições e a importância de uma abordagem multidisciplinar no cuidado feminino.

Epidemiologia da autoimunidade em mulheres: vulnerabilidade e fatores de risco

Alterações genéticas são consideradas importantes para o desenvolvimento da autoimunidade, mas não isoladamente. Acredita-se que diversos fatores podem influenciar para esse desenvolvimento, como influências ambientais, incluindo infecções, fármacos ou estresse, fatores essenciais para a ativação da mesma (CUNHA *et al.*, 2024). O sexo biológico e os hormônios sexuais desempenham papéis cruciais nas respostas imunes, à patógenos e autoantígenos, especialmente em mulheres. Estas tendem a ter respostas imunes mais robustas do que os homens, o que, embora fortaleça a proteção contra infecções, também aumenta o risco de desenvolver doenças autoimunes. Essa vulnerabilidade é atribuída a fatores como a dosagem gênica ligada ao cromossomo X, regulação epigenética, e a influência dos hormônios sexuais nas vias imunológicas, além de fatores ambientais. Algumas doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico, a síndrome de Sjögren, a doença de Addison e a tireoidite de Hashimoto, apresentam diferença acentuada entre os sexos em termos de prevalência, sendo o sexo feminino afetado desproporcionalmente (KIM *et al.*, 2025; CUNHA *et al.*, 2024; NUNES *et al.*, 2024).

O Lúpus eritematoso sistêmico é uma doença autoimune com envolvimento multissistêmico, com sintomas comuns como fadiga, febre, citopenia, artrite, eritema malar e proteinúria, com a nefrite lúpica como uma complicação importante que ocorre em cerca de 40% dos pacientes, sendo mais prevalente em mulheres e a-

tingindo seu pico de incidência entre os 30 e 39 anos. Já a síndrome de Sjögren é uma doença autoimune crônica que afeta predominantemente as mulheres, que produzem respostas humorais mais fortes e níveis mais elevados de autoanticorpos, enquanto os homens apresentam complicações sistêmicas mais graves (KIM *et al.*, 2025).

A doença de Addison é caracterizada pela deficiência de glucocorticoides e mineralocorticoides, sendo a autoimunidade sua principal causa. Essa condição é considerada rara, afetando aproximadamente 0,8 pessoas a cada 100.000 habitantes, com uma prevalência de 11 casos por 100.000. É importante ressaltar que a doença acomete mais frequentemente o sexo feminino, com diagnósticos comuns por volta dos 30 anos de idade. A presença de anticorpos anti-córtex adrenal, especialmente os anti-21O-H, indica autoimunidade e é um marcador padrão para o diagnóstico da Doença de Addison Autoimune (AAD) (CUNHA *et al.*, 2024).

A Tireoidite de Hashimoto, considerada um hipotireoidismo autoimune, normalmente, manifesta-se entre 30 e 50 anos, com uma incidência de aproximadamente 0,3 a 1,5 casos por 1000 habitantes por ano, atingindo mais frequentemente mulheres, com uma frequência de 15 a 20 vezes maior. O processo de desenvolvimento da doença envolve fatores genéticos e imunológicos, porém, com grande influência de fatores ambientais, como a baixa ingestão de iodo, deficiências de vitamina D e selênio e o consumo excessivo de álcool, sendo estes considerados importantes fatores de risco para o desenvolvimento da doença (CUNHA *et al.*, 2024). Nas mulheres, os ossos podem se tornar mais fracos, principalmente na pós menopausa, além de causar irregularidades menstruais, infertilidade e complicações gestacionais (NUNES *et al.*, 2024).

Além disso, a endometriose também pode ser citada como uma das condições ginecológicas mais prevalentes, afetando cerca de 196 milhões de mulheres em idade fértil globalmente. Além de suas manifestações clínicas, essa doença tem sido associada a um aumento no risco de desenvolvimento de distúrbios autoimunes, como doença inflamatória intestinal, lúpus e esclerose múltipla, entre outros. A inflamação crônica causada pelo tecido endometrial ectópico, que se desenvolve fora da cavidade uterina, pode desencadear reações imunológicas que favorecem a autoimunidade. Assim, a endometriose não é apenas uma condição ginecológica, mas um fator de risco significativo para a autoimunidade (NOBRE *et al.*, 2024)

Mecanismos imunológicos e hormonais envolvidos na maior prevalência feminina

A maior prevalência de doenças autoimunes em mulheres tem origem em uma interação complexa entre fatores hormonais, genéticos e imunológicos, que moldam o comportamento do sistema imune ao longo da vida. Enquanto os homens tendem a apresentar uma resposta imune mais branda, as mulheres, por influência principalmente dos hormônios sexuais femininos, estrogênio e progesterona, desenvolvem respostas imunes mais intensas e, por isso, estão mais predispostas a distúrbios inflamatórios e autoimunes (MORAND *et al.*, 2020).

O estrogênio exerce papel duplo: em níveis fisiológicos, contribui para uma defesa mais eficiente contra infecções; porém, em níveis elevados, estimula a proliferação e ativação de linfócitos B e T, além de aumentar a produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α (ABDULQADIR *et al.*, 2022). Já a progesterona e a testosterona tendem a modular o sistema imune de forma mais regulatória, atenuando respostas inflamatórias (FISCHER *et al.*, 2021). Essa diferença ajuda a explicar por que as mulheres apresentam maior incidência de doenças

como lúpus eritematoso sistêmico, tireoidites autoimunes e esclerose múltipla.

Outro ponto fundamental é o papel genético. O cromossomo X abriga diversos genes ligados à imunidade, e as mulheres, por possuírem dois X, podem ter maior expressão de genes imunorreguladores, mesmo após o processo de inativação cromossômica (LIBERT *et al.*, 2020). Essa “dupla carga imunológica” pode ser vantajosa na defesa contra patógenos, mas também aumenta a chance de ativação anormal de células imunes e produção de autoanticorpos.

Fatores de vida, como o ciclo reprodutivo, gestação e menopausa, também modulam o equilíbrio imunológico. Durante a gestação, por exemplo, há uma mudança para um perfil imunológico mais tolerante, necessário para proteger o feto, enquanto na menopausa ocorre queda abrupta do estrogênio, levando a uma resposta imune mais instável e inflamatória (GILLIGAN *et al.*, 2023). Assim, ao longo da vida, as flutuações hormonais femininas funcionam como gatilhos e moduladores de respostas imunes, explicando parte da vulnerabilidade das mulheres às doenças autoimunes e metabólicas relacionadas à inflamação.

Em síntese, a maior prevalência feminina decorre de uma delicada combinação entre o poder imunológico potencializado pelos hormônios sexuais, a carga genética do cromossomo X e as variações hormonais naturais do ciclo reprodutivo.

Principais distúrbios endócrinos autoimunes: tireoidites, diabetes tipo 1 e insuficiência adrenal

Tireoidites

Dentro das tireoidites há dois tipos principais, a tireoidite de Hashimoto (TH) e a doença de Graves (DG) que são doenças autoimunes específicas da tireoide que apresentam dinâmicas

hormonais tireoidianas conflitantes (DARAM-JAV *et al.*, 2023).

A tireoidite de Hashimoto é a doença autoimune mais prevalente da glândula tireoide, com incidência estimada entre 0,3 e 1,5 casos por 1000 habitantes ao ano. Apresenta importante predomínio no sexo feminino, com razão de 7 a 10 mulheres para cada homem acometido, sendo mais comum em indivíduos brancos e menos frequente em asiáticos e negros. Sua prevalência aumenta com a idade e com a presença de outras doenças autoimunes associadas, como miastenia gravis, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide e síndrome de Sjögren (KLUBOGWIEZDZINSKA & WARTOFSKY, 2022).

A doença apresenta uma progressão lenta e silenciosa, podendo permanecer sem sintomas por muitos anos. O quadro clínico geralmente evolui do eutireoidismo para o hipotireoidismo subclínico e, posteriormente, para o hipotireoidismo evidente. Quando os sintomas estão presentes, os mais frequentes incluem fadiga, ganho de peso, ressecamento da pele, constipação intestinal, bradicardia, alterações no ciclo menstrual, queda de cabelo e edema. Em estágios iniciais, pode ocorrer a hashitoxicose, uma fase transitória de tireotoxicose causada pela liberação de hormônios tireoidianos decorrente da destruição do tecido da glândula (KLUBOGWIEZDZINSKA & WARTOFSKY, 2022).

Para identificar a condição, mede-se o nível de TSH, que estará alto, e o de T4 livre, que estará baixo se for hipotireoidismo manifesto, ou normal se for subclínico. A presença de anticorpos anti-TPO é o principal marcador sorológico da doença. O ultrassom é frequentemente utilizado como complemento, mostrando tireoide hipoecogênica, heterogênea e com aumento da vascularização (KLUBOGWIEZDZINSKA & WARTOFSKY, 2022).

O manejo do hipotireoidismo clínico é realizado por meio da reposição hormonal com levo-

tiroxina, em doses médias que variam entre 1,4 e 1,8 mcg por quilo de peso corporal ao dia. No hipotireoidismo subclínico, a indicação do tratamento ocorre quando o TSH atinge valores iguais ou superiores a 10 mUI/mL, além de ser recomendado para gestantes ou pacientes com sintomas relacionados. A fase de hashitoxicose, por sua vez, não exige o uso de fármacos anti-tireoidianos, sendo tratada apenas com betabloqueadores para amenizar os sintomas de hiperatividade adrenérgica. Durante a gravidez, é aconselhável aumentar a dose de levotiroxina em cerca de 30%, o que corresponde à ingestão adicional de dois comprimidos por semana. A combinação entre levotiroxina e liotironina (T3) ainda é um tema controverso e, por isso, não tem recomendação ampla na prática médica atual (KLUBOGWIEZDZINSKA & WARTOFSKY, 2022).

Após a discussão das tireoidites com evolução predominantemente hipotireoidiana, torna-se relevante abordar aquelas que se manifestam inicialmente com quadro hipertireoidiano. O hipertireoidismo afeta globalmente entre 0,2% e 2,5% dos adultos, sendo o hipertireoidismo manifesto responsável por aproximadamente 0,2 a 1,4% dos casos e a forma subclínica por 0,7 a 1,4%. A principal causa em regiões com adequada ingestão de iodo é a Doença de Graves (DG), com prevalência estimada em 2% entre mulheres e 0,5% entre homens, enquanto a doença nodular tóxica predomina em áreas com deficiência de iodo, com incidência variando de 1,5 a 18 casos por 100.000 pessoas ao ano. Além dessas, outras etiologias incluem a fase tireotóxica das tireoidites, o excesso de reposição hormonal exógena e o efeito de medicamentos como amiodarona. Durante a pandemia de COVID-19, observou-se aumento na incidência de Graves e tireoidite subaguda, possivelmente por mecanismos autoimunes pós-infecciosos (LEE & PEARCE, 2023).

A DG caracteriza-se pela produção de autoanticorpos contra o receptor de TSH (TRAb), que estimulam excessivamente os receptores tireoidianos, levando à síntese desregulada de T3 e T4. Nas tireoidites, há liberação de hormônio tireoidiano previamente armazenado, sem aumento da produção glandular (LEE & PEARCE, 2023).

O diagnóstico baseia-se inicialmente na dosagem de TSH, que apresenta alta sensibilidade e especificidade. O TSH suprimido associado à elevação de T3 e/ou T4 livre confirma o hipertireoidismo manifesto; quando T3 e T4 estão normais, configura-se o hipertireoidismo subclínico. A diferenciação etiológica é realizada por meio da pesquisa de TRAb, cintilografia com iodo radioativo ou ultrassonografia com Doppler, que avaliam captação e vascularização glandular (LEE & PEARCE, 2023).

O tratamento do hipertireoidismo envolve inicialmente o uso de betabloqueadores para controle sintomático. A escolha terapêutica definitiva depende da etiologia e inclui antitireoidianos (como metimazol ou propiltiouracil), radioiodoterapia ou cirurgia. O metimazol é a primeira opção na maioria dos casos, sendo substituído pelo propiltiouracil apenas no primeiro trimestre gestacional ou na tempestade tireoidiana. A radioiodoterapia é eficaz em mais de 90% dos casos de Doença de Graves ou nódulos autônomos, embora frequentemente leve ao hipotireoidismo. A cirurgia é indicada em situações específicas, como bócio volumoso, suspeita de malignidade, oftalmopatia grave ou contraindicação às demais terapias. A decisão deve ser individualizada conforme idade, comorbidades e desejo reprodutivo. Em mulheres jovens com Graves, pode-se tentar remissão medicamentosa após 12 a 18 meses de tratamento, com taxas de manutenção de eutireoidismo entre 30 e 50%, especialmente quando os níveis de TRAb se tornam negativos. Já no hipertireoidismo subclínico, o

tratamento é reservado para pacientes com mais de 65 anos, doença cardiovascular, osteoporose ou TSH persistentemente $<0,1$ mIU/L, devido ao risco aumentado de fibrilação atrial, fraturas e mortalidade (LEE & PEARCE, 2023).

Diabetes tipo 1 (DM1)

O DM1 é uma condição autoimune que afeta milhões de pessoas no mundo e pode surgir desde a infância até a vida adulta. Sua incidência vem aumentando globalmente, com variações conforme fatores genéticos e ambientais. Estudos mostram que crianças com risco genético elevado, especialmente aquelas com múltiplos autoanticorpos contra células beta pancreáticas, têm maior probabilidade de desenvolver a doença, sendo a presença de anticorpos contra a insulina, GAD e IA-2 marcadores importantes de progressão. Além do componente genético, fatores ambientais como infecções virais, alterações da microbiota, deficiência de vitamina D, exposição precoce a antibióticos, alimentação infantil e até eventos estressantes têm sido implicados como desencadeadores do processo autoimune (AKIL *et al.*).

A fisiopatologia envolve destruição progressiva das células beta pancreáticas mediada por linfócitos T, levando à deficiência absoluta de insulina. A doença pode ser estratificada em estágios: inicialmente com presença de autoanticorpos sem alteração glicêmica, depois com disfunção glicêmica subclínica e, por fim, com hiperglicemia manifesta. Esse entendimento permitiu o desenvolvimento de escores genéticos e modelos preditivos para identificar indivíduos com maior risco antes mesmo dos sintomas (AKIL *et al.*).

O diagnóstico atualmente é baseado em hiperglicemia acompanhada de destruição autoimune comprovada por dosagem de autoanticorpos. Entretanto, há crescente interesse na identificação de subgrupos clínicos e genéticos dentro

do próprio diabetes tipo 1, visando terapias mais personalizadas (AKIL *et al.*, 2021).

O tratamento padrão continua sendo a reposição de insulina, realizada por múltiplas injeções diárias ou via infusores subcutâneos contínuos. Estratégias complementares incluem o monitoramento contínuo de glicose, contagem de carboidratos e educação nutricional individualizada. Nos últimos anos, outras terapias farmacológicas têm sido estudadas como adjuvantes à insulina, incluindo inibidores de DPP-4, agonistas de GLP-1 e inibidores de SGLT2, com resultados variáveis. Intervenções imunomoduladoras, como o uso de abatacept e outras drogas que modulam a resposta imune, têm sido testadas para preservar a função residual das células beta em pacientes recém-diagnosticados (AKIL *et al.*, 2021).

Além disso, terapias avançadas como transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas, uso de células-tronco mesenquimais derivadas da geleia de Wharton ou do sangue de cordão, bem como abordagens de terapia gênica e células-tronco pluripotentes para regeneração de células beta, representam fronteiras promissoras. No entanto, ainda enfrentam desafios relacionados à segurança, padronização e risco de recidiva autoimune (AKIL *et al.*, 2021).

Assim, apesar de a insulina permanecer como base do tratamento, o manejo do DM1 está caminhando para uma abordagem de medicina personalizada, combinando estratificação de risco, preservação imunológica e, futuramente, regeneração celular (AKIL *et al.*, 2021).

Insuficiência adrenal primária autoimune (PAI) ou doença de Addison

O diagnóstico da PAI, ou doença de Addison, baseia-se na associação entre manifestações clínicas, achados laboratoriais e testes hormonais específicos. Clinicamente, o quadro costuma ser inespecífico, o que atrasa o diagnóstico. Os pacientes frequentemente apresentam fra-

queza, fraqueza muscular, perda de peso, dor abdominal, tontura, hipotensão postural e hiperpigmentação da pele e mucosas, esta última sendo um sinal bastante característico da forma primária. Alterações laboratoriais comuns incluem hiponatremia, hipercalemia e hipoglicemia, resultantes da deficiência de cortisol e aldosterona (WOLFF *et al.*, 2023).

A primeira etapa diagnóstica envolve a dosagem matinal de cortisol sérico e ACTH plasmático. Valores de cortisol abaixo de 140 nmol/L combinados a níveis de ACTH acima de duas vezes o limite superior de referência confirmam a insuficiência adrenal primária. Em casos duvidosos, realiza-se o teste de estímulo com cosintropina (ACTH sintético 250 µg), considerado o padrão-ouro. No teste, o cortisol é medido antes e 30 e 60 minutos após a injeção; a ausência de aumento adequado, com valores abaixo de 500 nmol/L após 60 minutos, confirma a insuficiência adrenal. A versão de baixa dose (1 µg) pode ser utilizada, mas é tecnicamente mais suscetível a erros e não apresenta vantagem diagnóstica (WOLFF *et al.*, 2023).

Uma vez confirmada a PAI, a investigação da causa é essencial. Em países ocidentais, a forma autoimune é a mais comum e pode ser confirmada pela presença de autoanticorpos contra a 21-hidroxilase (21-OHAb), enzima específica do córtex adrenal. A positividade desses autoanticorpos define o diagnóstico de PAI e indica a necessidade de rastreamento de outras doenças autoimunes associadas, como tireoidite, diabetes tipo 1 e doença celíaca. Quando os autoanticorpos são negativos, recomenda-se tomografia computadorizada das adrenais para descartar causas infecciosas, hemorrágicas ou infiltrativas, além da dosagem de ácidos graxos de cadeia muito longa em homens, para excluir adrenoleucodistrofia. Em casos de suspeita de crise adrenal, o tratamento deve ser iniciado i-

mediatamente, sem aguardar a confirmação laboratorial (WOLFF *et al.*, 2023).

O tratamento é baseado na reposição hormonal das substâncias que as adrenais não produzem adequadamente. A terapia inclui glicocorticoides e mineralocorticoides. A hidrocortisona (10 a 25 mg/dia dividida em duas a quatro doses, com a maior pela manhã) é a opção preferida para substituição do cortisol. Em casos de deficiência mineralocorticoide, indica-se fludrocortisona (0,05 a 0,2 mg/dia) para manter o equilíbrio hidrossalino e a pressão arterial. Os pacientes devem ser orientados a não restringir o consumo de sal e a adequar a ingestão conforme a necessidade clínica. A reposição de andrógenos adrenais, como dehidroepiandrosterona (DHEA), pode ser considerada em mulheres que, mesmo com terapia otimizada, apresentam fadiga, depressão ou perda de libido, embora os benefícios sejam modestos e o uso não seja rotineiro (WOLFF *et al.*, 2023).

O objetivo do tratamento é restaurar o equilíbrio hormonal, prevenir crises adrenais e melhorar a qualidade de vida. O acompanhamento médico regular é essencial para ajustar as doses e evitar tanto a reposição insuficiente quanto o excesso de corticoides, que pode causar síndrome metabólica. O reconhecimento precoce da doença e o início rápido da reposição hormonal são determinantes para prevenir complicações graves e garantir uma boa sobrevida aos pacientes (WOLFF *et al.*, 2023).

Relação entre ciclo reprodutivo, gestação e autoimunidade

A maior prevalência de doenças autoimunes entre mulheres em idade reprodutiva sinaliza que as transições hormonais femininas — como o ciclo menstrual, a gestação e o puerpério — são janelas críticas para interações entre o sistema endócrino e o sistema imune (SCIARRA *et al.*, 2023). Os hormônios sexuais modulam a função imunológica, o que pode tanto predispor

à autoimunidade quanto alterar o curso de doenças que já existem.

Durante o ciclo reprodutivo, a flutuação de estrogênios, progesterona e outros hormônios exerce efeito direto sobre células do sistema imune. Revisões recentes apontam que os estrogênios promovem ativação das respostas humorais e podem reduzir a tolerância imunológica, enquanto progesterona e andrógenos tendem a ter efeitos imunossupressores ou de modulação anti-inflamatória (SCIARRA *et al.*, 2023; KIM *et al.*, 2022). Esse desequilíbrio pode explicar por que certas doenças autoimunes pioram ou melhoram em fases específicas do ciclo e porque mulheres com disfunções ovulatórias ou irregularidades menstruais estão em risco aumentado de alterações imunológicas (TAMAN *et al.*, 2023).

No contexto da gestação, ocorrem adaptações imunológicas e endócrinas profundas para permitir a tolerância materno-fetal. A literatura recente mostra que as mulheres com doenças autoimunes experimentam risco aumentado de complicações obstétricas — como abortamento, prematuridade, hipertensão gestacional e restrição de crescimento — e que essas complicações por si podem aumentar o risco subsequente de doenças autoimunes maternas (HATFIELD *et al.*, 2024; SZUKIEWICZ, 2023). Um estudo amplo (*umbrella review*) demonstrou que mulheres que tiveram complicações gestacionais apresentaram risco-relativo de cerca de 3,2 para desenvolvimento futuro de doença autoimune, comparadas a mulheres sem tais complicações (HATFIELD *et al.*, 2024).

Além disso, a presença de autoanticorpos — especialmente da tireoide — tem sido associada a infertilidade, perda gestacional recorrente e menor chance de nascimentos bem-sucedidos. Por exemplo, meta-análise recente identificou que mulheres com autoanticorpos antitireoide apresentaram risco relativo de cerca de 1,46 pa-

ra perda gestacional subsequente (ZHOU *et al.*, 2023). Outro estudo sistemático em mulheres com infertilidade mostrou prevalência significativamente maior de anticorpos tireoidianos em comparação com controles (BMC WOMEN'S HEALTH, 2024). Essas evidências reforçam que a autoimunidade pode comprometer a função reprodutiva e que o ciclo reprodutivo não é neutro frente à expressão da autoimunidade.

Os mecanismos subjacentes envolvem desde a modulação de células T reguladoras e efetoras, até fatores genéticos e epigenéticos ligados ao cromossomo X, que em mulheres parecem contribuir para a maior suscetibilidade às doenças (STANFORD MEDICINE, 2024). Além, o ambiente hormonal da gestação pode “resetar” ou reprogramar o sistema imune materno, influenciando o estado imunológico pós-gestação e possivelmente o risco de doenças autoimunes no puerpério e mais adiante (SZUKIEWICZ, 2023).

Diante desse cenário, a interface entre ciclo reprodutivo, gestação e autoimunidade exige abordagem multidisciplinar. Do ponto de vista epidemiológico, recomenda-se rastreamento de autoanticorpos e disfunção endócrina em mulheres em idade reprodutiva que apresentem infertilidade, abortamentos ou disfunções menstruais. No plano clínico, ginecologistas, obstetras, imunologistas e endocrinologistas devem cooperar para o acompanhamento pré-concepção, durante a gestação e no pós-parto de mulheres com risco ou com doenças autoimunes estabelecidas, sempre considerando os impactos hormonais e imunológicos. Em termos de tratamento, embora algumas intervenções (por exemplo, suplementação de hormônios ou modulação imunológica) estejam sendo estudadas, até o momento não há evidências robustas que alterem o risco de forma conclusiva apenas com base em autoanticorpos (KIM *et al.*, 2022; ZHOU *et al.*, 2023).

Em resumo, o ciclo reprodutivo e a gestação representam momentos de intensa interação entre sistema endócrino e imunológico, que podem tanto desencadear quanto modular doenças autoimunes. Reconhecer essa dinâmica é fundamental para promover cuidados de saúde da mulher que sejam verdadeiramente integrados — contemplando fertilidade, função hormonal, sistemática imunológica e bem-estar materno/fetal.

Aspectos psicossociais e impactos na qualidade de vida das mulheres

As mulheres são desproporcionalmente afetadas por doenças autoimunes e por distúrbios endócrinos de origem autoimune, o que acarreta não apenas carga clínica, mas também psicossocial. Este artigo revisa evidências recentes (2021-2025) que enfocam os aspectos psicossociais como depressão, ansiedade, fadiga, suporte social, eventos de vida estressantes e seus impactos na qualidade de vida (QV) de mulheres com doenças autoimunes ou distúrbios endócrinos autoimunes. São destacadas implicações para uma abordagem multidisciplinar da epidemiologia ao tratamento, bem como lacunas e sugestões para investigação futura.

A prevalência de doenças autoimunes no gênero feminino é significativamente superior à masculina, o que exige uma perspectiva que integre não somente o tratamento dos órgãos afetados, mas também o impacto psicossocial e a qualidade de vida. Em particular, quando associadas a distúrbios endócrinos como a Tireoidite de Hashimoto ou a Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), essas condições afetam etapas reprodutivas, funções cognitivas, papéis sociais femininos e a própria identidade de quem convive com doença crônica. Reconhecer os fatores psicossociais e medir a QV permite uma abordagem terapêutica mais integral, indo da epidemiologia ao tratamento clínico e psicossocial.

Estudos recentes mostram que mulheres com doença tireoidiana autoimune mantêm pior QV mesmo quando os níveis funcionais hormonais estão normalizados. Por exemplo, Pereira *et al.* (2021) avaliaram 274 pacientes (89,1% mulheres) com hipotireoidismo de várias etiologias 145 com AIT (*autoimmune thyroiditis*) usando o *Thyroid Dependent Quality of Life* (ThyD-QoL) e encontraram piora em domínios de QV (OUP *Academic*).

Um estudo de 2023/24 demonstrou que pacientes com tireoidite de Hashimoto eutireóide em terapia de levotiroxina por ≥ 3 anos apresentaram escores menores nos subdomínios físico e mental do SF-12 quando comparados a controles (PubMed). Além disso, uma revisão sistemática (2021) mostrou associação estatisticamente significativa entre positividade de anticorpos antitireoidianos e pior QV em pacientes eutireoideos com Hashimoto (PubMed). No domínio da gravidez e pós-parto, uma revisão sistemática envolvendo 321 850 gestações encontrou dados contraditórios sobre PRO (*patient-reported out-comes*) e QV em mulheres com doença tireoidiana auto imune sugerindo que lacunas persistem (PubMed). Esses achados sugerem que a autoimunidade tireoidiana, mais do que a simples disfunção hormonal, desempenha papel relevante na QV de mulheres.

No LES, estudos recentes continuam a demonstrar redução marcada da QV em mulheres, com predomínio de sintomas psicossociais. Em um estudo de caso-controle de 2024, mulheres com LES apresentaram escores de PCS (*Physical Component Summary*) = $28,81 \pm 16,63$ vs. $77,25 \pm 15,75$ em controles saudáveis, e MCS (*Mental Component Summary*) = $32,75 \pm 18,69$ vs. $78,75 \pm 10,63$ ($p < 0,05$) divulgando impacto severo (PubMed). Um estudo qualitativo realizado no Irã (2021) mapeou as vivências de mulheres com LES destacando que as pacientes sentem que “os médicos só veem o lúpus e o

corpo, não a mente” e enfatizou a necessidade de intervenções multidisciplinares com foco psicológico e reprodutivo (archivesofrheumatology.org). Outra meta-análise de 2022 focou em função sexual em mulheres com LES: cinco estudos com 710 mulheres vs. 2.059 controles saudáveis demonstraram pior função sexual (diferença média = $-1,74$; IC 95% $-3,14$ a $-0,34$; $p = 0,02$) (PubMed). Adicionalmente, um estudo de 2024 investigou a comorbidade de Fibromialgia em mulheres com LES ($n=107$; 95,4% mulheres) e encontrou que aquelas com LES + Fibromialgia apresentaram escores SF-36 consistentemente mais baixos em todos os domínios versus LES apenas (BioMed Central). Esses dados reforçam que, além da doença de base, os fatores psicossociais e comorbidades influenciam fortemente a QV.

Estudos recentes destacam que eventos de vida estressantes, carga de cuidadoras, suporte social reduzido, e exposição ao estresse psicossocial são fatores associados tanto ao risco de adoecer com doenças autoimunes como à pior QV. Por exemplo, a coorte do *Women's Health Initiative Observational Study* demonstrou que mulheres que relataram ≥ 3 eventos de vida estressantes tinham HR 1,70 (IC 95% 1,14–2,53; $p_{trend}=0,0026$) para incidência de Artrite Reumatoide ou LES. (PubMed) Revisões sobre disparidades de saúde em mulheres com doenças autoimunes nos EUA apontam que fatores sociais, de gênero e econômicos agravam o impacto psicossocial e a QV (MDPI).

As dimensões mais afetadas incluem: Física: fadiga persistente, dor, limitação funcional, sono de má qualidade. Psicológica: depressão, ansiedade, impacto na autoimagem, “névoa mental” (*brain-fog*). Social: redução da participação social/trabalho, alterações no papel de cuidadora, isolamento. Reprodutiva/sexual: redução da função sexual, impacto sobre fertilidade/gravidez, autoimagem de gênero. No LES, a

função sexual foi estatisticamente inferior a controles (PubMed). Determinantes contextuais: menor suporte social, menor acesso a cuidados, baixos recursos socioeconômicos, estigma de doença crônica. Esses impactos dão corpo à ideia de que a doença clínica e a carga psicossocial se retroalimentam: a doença piora a QV psicossocial, que por sua vez pode agravar a atividade da doença e reduzir o engajamento em cuidados.

Com base nas evidências recentes, recomenda-se: Triagem sistemática de saúde mental e QV nas consultas de endocrinologia ou reumatologia (uso de PHQ-9, GAD-7, SF-12/SF-36, ThyPRO, LupusQOL). Avaliação contínua da QV: utilizar instrumentos validados para monitorar ao longo do tempo. Intervenções psicossociais integradas: incluir psicólogos/psiquiatras, terapia cognitivo-comportamental adaptada para doenças crônicas, grupos de apoio de mulheres, programas de manejo do estresse/fadiga. Suporte social e determinantes de saúde: avaliar e intervir sobre suporte familiar, redes de cuidado, carga de tratamento, barreiras socioeconômicas.

Coordenação de equipe multidisciplinar: endocrinologia, reumatologia, psicologia/psiquiatria, fisioterapia/enfermagem e serviço social devem colaborar para planos de cuidado centrados na mulher. Educação da paciente: programas de autocuidado, informação sobre impacto psicossocial, empoderamento da mulher no manejo da doença e participação ativa no tratamento.

Pesquisa e monitorização ampliada: mais estudos longitudinais e ensaios de intervenção psicossocial específicos para mulheres com autoimunidade/endócrinas, com acompanhamento de QV, função sexual/reprodutiva e suporte social.

Embora existam avanços, persistem lacunas importantes, como escassez de ensaios randomi-

zados controlados voltados para intervenções psicossociais em mulheres com doenças autoimunes/endócrinas.

Déficit de estudos longitudinais que investiguem a causalidade entre estresse psicossocial, atividade da doença e QV. Falta de instrumentos específicos de QV que capturem nuances de gênero, fertilidade, sexualidade, papéis sociais em mulheres com autoimunidade.

Sub-representação de populações sub-grupos (raça/etnia, classe socioeconômica) nas pesquisas limitações no entendimento de interseccionalidade e vulnerabilidades específicas. Necessidade de integração de biomarcadores imunológicos/inflamatórios com dados psicossociais para investigar mecanismos subjacentes ao impacto sobre QV.

Estratégias diagnósticas: integração entre endocrinologia, imunologia e ginecologia

O diagnóstico das doenças autoimunes endócrinas em mulheres requer uma abordagem integrada, que una os fundamentos da endocrinologia, imunologia e ginecologia. Essa integração é necessária porque as manifestações clínicas muitas vezes são inespecíficas e se sobrepõem a variações hormonais fisiológicas do ciclo reprodutivo, dificultando o reconhecimento precoce e o manejo adequado (DAVIS & PHILLIPPI, 2022).

Do ponto de vista endocrinológico, a avaliação hormonal continua sendo o primeiro passo no processo diagnóstico. A dosagem do hormônio estimulador da tireoide (TSH), tiroxina livre (T4 livre) e a pesquisa de autoanticorpos antitireoperoxidase (anti-TPO) e antitireoglobulina (anti-Tg) são fundamentais para distinguir disfunções primárias, como a tireoidite de Hashimoto, de condições secundárias a alterações hipofisárias (DAVIS & PHILLIPPI, 2022). Estudos recentes indicam que a interpretação integrada de marcadores hormonais e imunológicos

permite detectar precocemente disfunções autoimunes ainda em fases eutireoides, nas quais as pacientes já apresentam autoanticorpos circulantes e alterações reprodutivas sutis, como irregularidades menstruais e infertilidade (HOFFMANN *et al.*, 2023).

Sob o ponto de vista imunológico, a análise da influência dos hormônios sexuais sobre a resposta imune tem se mostrado essencial para a compreensão do diagnóstico. Estrogênios, progesterona e androgênios modulam diretamente a atividade de linfócitos T e B, influenciando tanto a produção de autoanticorpos quanto a liberação de citocinas pró e anti-inflamatórias (HOFFMANN *et al.*, 2023). Essa modulação explica, em parte, a maior susceptibilidade feminina às doenças autoimunes endócrinas. Assim, a interpretação dos exames laboratoriais deve considerar o contexto hormonal da paciente, pois variações cíclicas podem interferir nos níveis de marcadores imunológicos, como interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e proteína C-reativa ultrasensível.

A integração com a ginecologia torna-se fundamental quando há sobreposição entre distúrbios endócrinos e condições reprodutivas, como infertilidade, irregularidade menstrual ou endometriose. Esta última representa um exemplo emblemático de interface entre o sistema endócrino e o sistema imunológico, pois se caracteriza por uma resposta imuno-inflamatória anormal mediada por citocinas e pela resistência à progesterona, o que compromete a função ovariana e o ambiente pélvico (KONINCKX *et al.*, 2021). O diagnóstico da endometriose deve incluir avaliação clínica detalhada, exames de imagem de alta resolução, como a ultrassonografia transvaginal com preparo intestinal e a ressonância magnética pélvica, e, quando necessário, confirmação laparoscópica e histopatológica (KONINCKX *et al.*, 2021).

Além disso, a investigação de marcadores autoimunes e inflamatórios associados à endometriose contribui para a caracterização do perfil imunológico e a definição de condutas terapêuticas personalizadas. Estudos recentes reforçam a importância da avaliação conjunta entre ginecologistas e imunologistas, especialmente em casos de endometriose profunda associada a disfunções endócrinas e sintomas sistêmicos (ARAÚJO *et al.*, 2022). A análise histológica dos tecidos pélvicos, associada à pesquisa de autoanticorpos e marcadores inflamatórios, permite um diagnóstico diferencial mais preciso, evitando intervenções cirúrgicas desnecessárias e otimizando a abordagem multidisciplinar.

Em termos práticos, o diagnóstico das doenças autoimunes endócrinas em mulheres deve seguir etapas integradas e sequenciais, conforme o quadro clínico:

a) Triagem hormonal e imunológica: inclui dosagens séricas de TSH, T3, T4 livre, FSH, LH, prolactina, cortisol e ACTH, além da pesquisa de autoanticorpos específicos (anti-TPO, anti-Tg, anti-21OH, entre outros);

b) Avaliação ginecológica e reprodutiva: análise do ciclo menstrual, função ovulatória, histórico de infertilidade e sintomas pélvicos, correlacionando com achados hormonais;

c) Investigação imunológica complementar: pesquisa de citocinas, autoanticorpos sistêmicos e inflamatórios;

d) Exames de imagem e confirmação histológica: ultrassonografia, ressonância magnética e laparoscopia diagnóstica, quando indicada.

Essa integração entre especialidades médicas reduz o tempo até o diagnóstico definitivo, melhora o prognóstico e permite distinguir distúrbios hormonais primários de alterações secundárias à autoimunidade. O trabalho conjunto entre endocrinologistas, imunologistas e ginecologistas possibilita o desenvolvimento de planos de cuidado individualizados que conside-

ram o estado imunológico, o equilíbrio hormonal e o contexto reprodutivo de cada paciente.

Estudos contemporâneos indicam ainda que a incorporação de biomarcadores combinados, incluindo perfis de citocinas, microRNAs e marcadores epigenéticos, pode aprimorar a sensibilidade diagnóstica e permitir o monitoramento precoce da atividade autoimune (HOFFMANN *et al.*, 2023). Essa perspectiva se alinha ao conceito emergente de medicina de precisão em saúde feminina, na qual a integração entre endocrinologia, imunologia e ginecologia constitui o eixo central do diagnóstico e do tratamento das doenças autoimunes endócrinas.

Tratamento multidisciplinar: abordagens farmacológicas, hormonais e de suporte integral

A autoimunidade e distúrbios endócrinos em mulheres representam um grande desafio na busca de tratamento multidisciplinar e abordagens, pois é expansiva a busca de alvos terapêuticos promissores. Os hormônios desenvolvem um papel significativo na regulação de funções corporais, junto com a autoimunidade tendo uma camada adicional de complexidade, devido ao surgimento de várias doenças endócrinas. Alguns exemplos são tireoidites, diabetes tipo 1 e insuficiência adrenal, doenças de Addison, destacamos algumas, como podemos ver na Diabetes Mellitus tipo 1, em que o tratamento envolve insulinoterapia, monitoramento da glicemia, orientação nutricional e prática de atividade física, já na Tireoide de Hashimoto o tratamento é na correção do hipotireoidismo, com reposição hormonal T4 e a Levotiroxina, essas condições mostram um pouco o desafio na abordagem terapêutica e a interação dos sistemas, pois cada caso podemos observar um tratamento (CUNHA *et al.*, 2024).

Em grupos específicos, como mulheres mais velhas e gestantes, os sintomas, déficit e risco são intensificados, isso se dá ao sistema imune,

hormônios femininos e suas modificações. Condições como em casos de hipotireoidismo, nódulos tireoidianos, câncer tireoidiano, pode exigir tireoidectomia total, reposição com hormônio tireoidiano e repor tiroxina, para manter TSH suprimido. Ademais gestantes há alterações que têm impacto na função tireoidiana, tendo mudanças no T3, T4 e TSH, durante a gravidez a mulher passa por fases em que os hormônios estão afetados menos e outras grandes alterações. Pacientes com reserva funcional limitada como doenças autoimunes, hipotireoidismo prévio ou subclínico ou em deficiência de iodo, têm maiores consequências, nesses casos o tratamento muda para ter um cuidado com a gestante e o feto, uma forma de conduta é suplementação de iodo adequada nos primeiros trimestres assim tendo baixo risco de desfechos negativos, mas pode ser feito a suplementação tardia tendo uma menor eficaz e um risco maior, por isso é fundamental para um bom tratamento uma identificação precoce (BRASIL, 2023)

É recomendado em mulheres com diagnóstico de hipotireoidismo o tratamento com levotiroxina (LT4) e as que são diagnosticadas no meio da gravidez é usado doses integrais de LT4, guiadas em parâmetros laboratoriais como TSH e T4 livre, contornando a escalada gradual da dose, com essas mudanças em diferentes estágios e situações pode ser visto que o tratamento na mulher é mais multifatorial e desafiador pois introduz diferentes abordagens farmacológicas, hormonais e de suporte, tendo respostas diversas em cada caso específico (BRASIL, 2023).

CONCLUSÃO

A interação entre os sistemas imunológico e o endócrino demonstra que a autoimunidade exerce papel fundamental na origem e evolução das principais endocrinopatias femininas. A maior incidência dessas doenças em mulheres de-

corre da influência dos hormônios esteroides, de fatores genéticos ligados ao cromossomo X e de mecanismos epigenéticos que modulam a resposta imune, promovendo ativação linfocitária e produção de autoanticorpos. Condições como tireoidite de Hashimoto, doença de Graves, insuficiência ovariana primária e endometriose compartilham processos fisiopatológicos marcados por inflamação crônica e perda da tolerância imunológica.

Esse cenário multifatorial, que também envolve diversos fatores ambientais, evidencia a necessidade de uma abordagem clínica integrada e multidisciplinar, capaz de considerar as particularidades biológicas femininas e as variações hormonais ao longo do ciclo reprodutivo. Diante disso, aprofundamento do conhecimento sobre os mecanismos que interligam imunidade e endocrinologia fornece base para o desenvolvimento de terapias personalizadas e estratégias de prevenção e rastreamento precoce. Assim, a integração entre imunologia, endocrinologia e medicina de gênero consolida um novo paradigma de cuidado, pautado na medicina de precisão e voltado à promoção da saúde integral da mulher.

No entanto, a diversidade de mecanismos fisiopatológicos, manifestações clínicas e abordagens terapêuticas aplicadas representa um desafio significativo para a prática clínica e para a pesquisa translacional. As doenças autoimunes endócrinas constituem um campo de elevada complexidade, em que a interação entre os sistemas imunológico, endócrino e reprodutivo determina não apenas a expressão clínica, mas também a resposta terapêutica e o prognóstico. Apesar dos avanços no entendimento dessas condições — como tireoidite de Hashimoto, doença de Graves, diabetes mellitus tipo 1 e insu-

ficiência adrenal autoimune —, ainda há importantes lacunas quanto à integração entre aspectos biológicos e psicossociais, à identificação de biomarcadores preditivos e à validação de estratégias terapêuticas personalizadas. Assim, a consolidação de uma abordagem interdisciplinar, que una imunomodulação, reposição hormonal e suporte psicossocial, é essencial para o manejo abrangente dessas doenças. O fortalecimento das interfaces entre imunologia, endocrinologia e medicina de gênero representa, portanto, um passo decisivo rumo à medicina de precisão, voltada à melhoria da qualidade de vida e à promoção da saúde integral das mulheres.

Esses achados indicam que o enfrentamento das doenças autoimunes endócrinas ultrapassa o domínio puramente biomédico, exigindo uma compreensão ampla que integre dimensões biológicas, psicossociais e de gênero. Assim, o manejo efetivo dessas condições requer um modelo assistencial interdisciplinar e centrado na paciente, sustentado por evidências científicas atualizadas, tecnologias diagnósticas de alta precisão e abordagens terapêuticas personalizadas. Também, é preciso fortalecer políticas de saúde que incentivem o rastreamento precoce, a educação em saúde e o acesso equitativo a cuidados especializados, reduzindo disparidades e melhorando o prognóstico. A consolidação desse paradigma representa não apenas um avanço científico e clínico, mas também um compromisso ético e social com a promoção de uma atenção integral à saúde da mulher. Ao integrar os aspectos biológicos, psicossociais e de gênero, essa abordagem reafirma a importância de garantir autonomia, bem-estar e qualidade de vida às mulheres que convivem com doenças autoimunes endócrinas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDULQADIR, R. M. *et al.* Sex hormones and immune responses: understanding the link between estrogen and autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*, v. 13, p. 874–885, 2022. DOI: 10.3389/fimmu.2022.874885.
- AKIL, A. A.-S. *et al.* Diagnosis and treatment of type 1 diabetes at the dawn of the personalized medicine era. *Journal of Translational Medicine*, v. 19, n. 1, p. 137, 1 abr. 2021. DOI: 10.1186/s12967-021-02778-6.
- ALDONA, J. & STELMACHOWSKA-BANAŚ, M. Factors associated with quality of life in patients with euthyroid lymphocytic thyroiditis: a review of literature. *Wiedza Medyczna*, v. 7, n. 1, p. 10-16, 2025. DOI: 10.36553/wm.179.
- ARAÚJO, R. S. C. *et al.* Função sexual em pacientes com endometriose profunda após o tratamento cirúrgico: revisão sistemática. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 44, n. 12, p. 851–862, 2022. DOI: 10.1055/s-0043-1772596.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Saúde da mulher: atenção integral à saúde da mulher no climatério/menopausa. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 76 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos), 2023.
- CUNHA, I. Í. B. R. *et al.* Imunologia desafiadora: uma abordagem profunda nas doenças autoimunes do sistema endócrino. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 6, n. 2, p. 724–745, 2024. DOI: 10.36557/2674-8169.2024v6n2p724-745.
- DARAMJAV, N. *et al.* Autoimmune thyroiditis shifting from Hashimoto's thyroiditis to Graves' disease. *Medicina*, v. 59, n. 4, p. 757, 2023. DOI: 10.3390/medicina59040757.
- DAVIS, M. G. & PHILLIPPI, J. C. Hypothyroidism: diagnosis and evidence-based treatment. *Journal of Midwifery & Women's Health*, v. 67, n. 2, p. 155–162, 2022.
- DU, Y. *et al.* Primary ovarian insufficiency consequence of autoimmune diseases: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Frontiers in Endocrinology*, v. 15, p. 1417896, 2024. DOI: 10.3389/fendo.2024.1417896.
- FISCHER, J. *et al.* The immunomodulatory role of sex hormones: implications for autoimmune diseases. *Nature Reviews Immunology*, v. 21, n. 12, p. 789–804, 2021.
- GILLIGAN, L. C. *et al.* Hormonal fluctuations across the female lifespan: impact on immune balance and inflammation. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, v. 34, n. 4, p. 289–302, 2023.
- HATFIELD, P. *et al.* Pregnancy complications and autoimmune diseases in women: systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*, v. 22, n. 1, p. 339, 2024. DOI: 10.1186/s12916-024-03550-5.
- HEALTH DISPARITIES REVIEW. Autoimmune health crisis: an inclusive approach to addressing disparities in women in the United States. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 21, n. 10, p. 1339, 2024. DOI: 10.3390/ijerph21101339.
- HOFFMANN, J. P. *et al.* Sinalização dos hormônios sexuais e regulação da função imunológica. *Immunity*, v. 56, n. 4, p. 542–558, 2023. DOI: 10.1016/j.immuni.2023.10.008.
- HUANG, Y. *et al.* Prevalence of thyroid autoantibody positivity in women with infertility: a systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health*, v. 24, n. 1, p. 630, 2024. DOI: 10.1186/s12905-024-03473-6.
- KIM, S. *et al.* Sex hormones in acquired immunity and autoimmune disease: mechanistic insights. *Frontiers in Medicine*, v. 9, p. 2279, 2022. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02279.
- KIM, Y. R. *et al.* Understanding sex differences in autoimmune diseases: immunologic mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, n. 15, p. 7101, 2025. DOI: 10.3390/ijms26157101.
- KLUBO-GWIEZDZINSKA, J. & WARTOFSKY, L. Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide: etiology, diagnosis and treatment. *Polish Archives of Internal Medicine*, v. 132, n. 3, p. 16222, 3 mar. 2022. DOI: 10.20452/pamw.16222.
- KONINCKX, P. R. *et al.* Pathogenesis-based diagnosis and treatment of endometriosis. *Frontiers in Endocrinology*, v. 12, p. 1–13, 2021. DOI: 10.3389/fendo.2021.745548.
- LEE, S. Y. & PEARCE, E. N. Hyperthyroidism. *JAMA*, v. 330, n. 15, p. 1472, 2023. DOI: 10.1001/jama.2023.19052.

LIBERT, C. *et al.* X chromosome and sex differences in immunity: an evolutionary perspective. *Nature Reviews Immunology*, v. 20, n. 10, p. 629–640, 2020. DOI: 10.1038/nri2815.

LIFESTYLE STRESS STUDY. Life events, caregiving, and risk of autoimmune rheumatic diseases in the Women's Health Initiative observational study. *American Journal of Epidemiology*, v. 75, n. 12, p. 2519–2528, 2023. DOI: 10.1002/acr.25164.

MOGHADAM, Z. B. *et al.* Experiences of Iranian female patients with systemic lupus erythematosus: a qualitative study. *Archives of Rheumatology*, v. 36, n. 1, p. 120–128, 2021. DOI: 10.46497/ArchRheumatol.2021.7989.

MONTEIRO, J. A. M. *et al.* Fibromyalgia comorbidity in systemic lupus erythematosus patients: assessing impact on quality of life. *Advances in Rheumatology*, v. 64, n. 1, p. 90, 2024. DOI: 10.1186/s42358-024-00432-5.

MORAND, E. F.; YANG, Y. H.; ZHANG, J. Understanding gender bias in autoimmune diseases: hormonal and genetic interplay. *Nature Reviews Rheumatology*, v. 16, n. 12, p. 731–746, 2020.

NOBRE, P. V. C. *et al.* Perspectivas atuais sobre a associação entre endometriose e doenças autoimunes: uma revisão sistemática. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 6, n. 12, p. 975–988, 2024. DOI: 10.36557/2674-8169.2024v6n12p975-988.

NUNES, A. B. *et al.* Hipotireoidismo e doenças autoimunes: manifestações clínicas e complicações metabólicas. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 10, n. 8, p. 2707–2720, 2024. DOI: 10.51891/rease.v10i8.15364.

OSOWIECKA, K.; SKRYPNIK, D.; MYSZKOWSKA-RYCIK, J. No association between diet quality, nutritional status, and quality of life in women with Hashimoto's thyroiditis: a cross-sectional study. *Nutrients*, v. 17, n. 6, p. 1015, 2025. DOI: 10.3390/nu17061015.

PEREIRA, M. *et al.* Quality of life in patients with hypothyroidism. *Journal of the Endocrine Society*, v. 5, Suppl. 1, p. A833, 2021. DOI:10.1210/jendso/bvab048.1698.

SCIARRA, F. *et al.* Gender-specific impact of sex hormones on the immune system. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 7, p. 6302, 2023. DOI: 10.3390/ijms24076302.

SILVA, M. R. *et al.* Hipotireoidismo e doenças autoimunes: manifestações clínicas e complicações metabólicas. *Revista Rease*, v. 10, n. 2, p. 2707–2720, 2024. DOI: 10.51891/rease.v10i8.15364.

STANFORD MEDICINE. New clues to why women have higher risk of autoimmune disorders. 2024. Disponível em: <https://www.statnews.com/2024/02/01/autoimmune-disease-research-why-women-at-higher-risk/>. Acesso em: 25/11/2025.

SZUKIEWICZ, D. Reproductive immunology and pregnancy 3.0. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 23, p. 16606, 2023. DOI: doi.org/10.3390/ijms242316606.

TAMAN, M. *et al.* Ovarian dysfunction in adolescent girls with autoimmune rheumatic diseases. *Pediatric Rheumatology*, v. 21, p. 138, 2023. DOI: 10.1186/s12969-023-00923-7.

TUZIL, J. *et al.* Health-related quality of life in women with autoimmune thyroid disease during pregnancy and postpartum: systematic review including 321,850 pregnancies. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, v. 21, n. 6, p. 1179–1193, 2021. DOI: 10.1080/14737167.2021.1941882.

WANG, Q.; LIU, M.; DOU, J. The effect of systemic lupus erythematosus on sexual function in women: an updated meta-analysis based on cross-sectional studies. *Advances in Rheumatology*, v. 62, n. 1, p. 26, 2022. DOI: 10.1186/s42358-022-00257-0.

WOLFF, A. S. B. *et al.* Autoimmune primary adrenal insufficiency: current diagnostic approaches and future perspectives. *Frontiers in Endocrinology*, v. 14, p. 1285901, 2023. DOI: 10.3389/fendo.2023.1285901.

ZHOU, X. *et al.* Thyroid autoimmunity and future pregnancy outcome in women of recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, v. 40, n. 11, p. 2523–2537, 2023. DOI: 10.1007/s10815-023-02933-6.