

## Capítulo 12

### DOENÇAS AUTOIMUNES E O SEXO FEMININO: PREVALÊNCIA, REPERCUSSÃO CLÍNICA E ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

FERNANDA PEREIRA RODRIGUES<sup>1</sup>  
CAROLINE BECKER<sup>1</sup>  
GEOVANA CERESÉR DOS SANTOS<sup>1</sup>  
JÚLIA CARDOSO RAUPP<sup>1</sup>  
LAURA MARTINS DA SILVA<sup>1</sup>  
MARIANA DA ROSA GRUBER<sup>1</sup>  
MARIANA DE ASSIS WAGNER<sup>1</sup>  
YASMIN MUHAMMAD HASSAN FRAGA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Discente - Acadêmica de Medicina da Faculdade do Vale do Rio dos Sinos

**Palavras-Chave:** Doenças Autoimunes; Sexo Feminino; Repercussões Clínicas.

## INTRODUÇÃO

A principal característica do sistema imunológico é possuir a habilidade de diferenciar antígenos próprios de externos, identificando partículas estranhas e reagindo contra elas. Os distúrbios autoimunes englobam um grupo de doenças que se caracterizam por apresentarem uma resposta anômala das células B e T, as quais compõem o sistema linfocitário e agem na resposta imune. Dessa forma, a desregulação dos linfócitos faz com que o sistema imunológico confunda os tecidos e órgãos saudáveis do corpo com agentes invasores e, conseqüentemente, ataque de modo inadequado o organismo (PISETSKY, 2023).

Os mecanismos patogênicos das doenças autoimunes variam conforme as diferentes desordens, destacando-se a mimetização molecular de antígenos exógenos por moléculas endógenas, gerando um erro na apresentação de antígenos às células B. Além disso, pode ocorrer uma disfunção do mecanismo de proteção contra a autoimunidade, o qual em condições normais atuaria removendo os linfócitos aberrantes por apoptose ou reprimindo por meio de citocinas, além de mecanismos de não responsividade das células apresentadoras de autoantígenos (COSTA *et al.*, 2019).

Ademais, as patologias autoimunes derivam de interações entre fatores ambientais e genéticos, sendo este um componente complexo, que envolve diversos genes que atuam na regulação das células imunes. A prevalência é significativamente maior entre as mulheres, devido às diferenças hormonais entre os sexos e às respostas imunes celulares e humorais mais fortes que elas apresentam (PISETSKY, 2023).

Observa-se uma razão multifatorial para a prevalência desproporcionalmente maior de doenças autoimunes em mulheres, a qual engloba fatores hormonais, genéticos e ambientais na

patogênese dessas doenças. Este capítulo se concentra em três patologias que compartilham essa mesma característica - Síndrome de Sjögren (SS), Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e Tireoidite de Hashimoto (TH) - visando analisar a prevalência, os aspectos imunopatológicos e as repercussões clínicas dessa predisposição no sexo feminino.

A Síndrome de Sjögren é uma doença crônica que afeta primariamente as glândulas exócrinas e se manifesta clinicamente por sintomas como xerofthalmia e xerostomia, acompanhadas de fadiga, artralgia e mialgia. Sua prevalência global é estimada entre 0,5% a 4,8%, com impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes (ANDRÉ & BÖCKLE 2022). Já em relação à diferença de prevalência entre sexos, estima-se que, para cada dezesseis mulheres diagnosticadas com a síndrome, apenas um homem é afetado (BRANDT *et al.*, 2015). Paralelamente, observa-se cenário semelhante com o LES, doença multissistêmica de etiologia complexa, caracterizada pelo acometimento cutâneo, articular, renal e neurológico. Estudos epidemiológicos demonstram uma incidência global de LES significativamente maior em mulheres, com taxas de 8,82 por 100.000 pessoas-ano, em contraste com 1,53 por 100.000 pessoas-ano em homens (TIAN *et al* 2022). A Tireoidite de Hashimoto, por sua vez, é resultado da destruição autoimune da glândula tireoide, principal responsável pelo hipotireoidismo em adultos. Sua prevalência global é estimada em 7,5%, sendo quatro vezes maior em mulheres do que em homens (HU *et al.*, 2022).

A investigação da prevalência elevada que a Síndrome de Sjögren, o Lúpus Eritematoso Sistêmico e a Tireoidite de Hashimoto apresentam em mulheres, associada as suas repercussões clínicas e abordagem terapêutica, é importante para a compreensão dos mecanismos relacionados à suscetibilidade do sexo feminino

a doenças autoimunes. A influência dos hormônios sexuais, como o estrogênio, exerce um papel significativo na modulação da resposta imune e na expressão de autoanticorpos. Dessa forma, mostra-se presente a necessidade de um diagnóstico precoce e preciso, bem como o desenvolvimento de estratégias terapêuticas individualizadas que levem em consideração as particularidades do sexo feminino.

O uso de imunossuppressores representa tipicamente a abordagem terapêutica para as doenças autoimunes, atuando para reverter a falha de funcionamento dos linfócitos aberrantes. No entanto, há novos métodos propostos como alternativas terapêuticas. A exemplo disso, há a utilização de imunomoduladores que apresentam maior segurança, reduzindo o número de reações adversas e promovendo uma maior eficácia (COSTA *et al.*, 2019).

Este capítulo tem como objetivo explorar os mecanismos imunopatológicos das doenças autoimunes, com ênfase na prevalência desproporcional em mulheres e nas implicações clínicas e terapêuticas dessa predisposição. Para ilustrar essas dinâmicas, serão abordadas três patologias autoimunes de alta prevalência no sexo feminino: Síndrome de Sjögren, Lúpus Eritematoso Sistêmico e Tireoidite de Hashimoto. A análise incluirá aspectos clínicos, desafios diagnósticos, abordagens terapêuticas convencionais e emergentes, com foco na necessidade de estratégias personalizadas que considerem as peculiaridades imunológicas do sexo feminino.

## **METODOLOGIA**

Para a elaboração deste capítulo, foi conduzida uma revisão literária na base de dados PubMed, com o objetivo de reunir e analisar os estudos mais relevantes sobre doenças autoimunes relacionadas à saúde da mulher. A estratégia de busca utilizou os descritores “Auto-

immunity”, “Autoimmune Diseases”, “Female”, “Systemic Lupus Erythematosus (SLE)”, “Sjögren's syndrome”, “Pathogenesis” e “Hashimoto”, os quais foram combinados com o operador booleano “AND” para maximizar a especificidade e relevância dos resultados obtidos.

Foram incluídos artigos publicados entre os anos de 2014 e 2024, garantindo uma abordagem atualizada e abrangente sobre o tema. A seleção priorizou estudos originais, revisões narrativas e sistemáticas, além de meta-análises, com foco em aspectos como epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico, impacto clínico e terapias disponíveis. Este capítulo busca sintetizar os avanços científicos recentes, destacando as lacunas na literatura, as contribuições inovadoras e as implicações para a prática clínica e a pesquisa futura.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **Síndrome de Sjögren**

A Síndrome de Sjögren (SS) é uma doença linfoproliferativa crônica com aspectos autoimunes, definida pela infiltração de células mononucleares nas glândulas exócrinas, particularmente lacrimais e salivares, provocando os sintomas típicos da patologia, xerofthalmia e xerostomia (JONSSON *et al.*, 2018). A SS é uma das doenças autoimunes com maior prevalência feminina, em uma proporção de 16:1 em relação aos homens. O diagnóstico ocorre mais frequentemente entre a quinta e a sétima década de vida, sendo a média de idade cerca de 60 anos (BRANDT *et al.*, 2015).

A patogênese da Síndrome de Sjögren é complexa, envolvendo fatores genéticos, hormonais e ambientais que resultam em uma resposta imune desregulada. Nesse contexto, a hiperatividade das células B é o elemento-chave da doença, caracterizada por hipergamaglobulinemia e pela manifestação de autoanticorpos

como ANA, fator reumatoide (RF), anti-Ro/SSA e anti-La/SSB. Determinados autoanticorpos corroboram para o desenvolvimento de complexos imunes (ICs), cuja presença nos tecidos ativa o sistema complemento, favorecendo uma cascata inflamatória (BRANDT *et al.*, 2015).

Adicionalmente, as infecções virais também têm relevância significativa, uma vez que esses agentes patogênicos têm a capacidade de acionar o sistema imune inato, induzindo a produção de interferons (IFNs) e a ativação de células B, o que contribui para a formação de autoanticorpo e a continuação da inflamação. Paralelamente, o sistema imune inato exerce uma função crucial no início e na perpetuação da inflamação. As glândulas salivares de pacientes com SS apresentam altas concentrações de receptores Toll-like (TLRs), as quais, ao serem estimuladas por infecções virais, danificam o tecido ou autoanticorpos, desencadeiam a produção de citocinas pró-inflamatórias. Além disso, a inflamação crônica das glândulas exócrinas, controlada por linfócitos T CD4+ e células B, é uma evidência histopatológica característica da SS. Nesse cenário, citocinas e quimiocinas colaboram para o dano tecidual progressivo e o comprometimento funcional das glândulas salivares e lacrimais (BRANDT *et al.*, 2015).

A relevância da modulação hormonal também é evidente, visto que a epidemiologia aponta para uma influência substancial desse fator na patogênese da doença. O estrogênio, por exemplo, pode induzir células B, potencializando a produção de autoanticorpos e a geração de ICs, além de regular a síntese de moléculas de MHC classe II e ativar células T. Em contrapartida, andrógenos e DHEA conferem repercussões imunossupressoras, e concentrações inferiores desses hormônios estão relacionados à maior gravidade da doença. Portanto, a combinação dessas conexões complexas entre suscep-

tibilidade genética, flutuações hormonais e agentes ambientais resulta na inflamação crônica, autoimunidade e dano tecidual típicos da Síndrome de Sjögren (BRANDT *et al.*, 2015).

A Síndrome de Sjögren apresenta uma ampla gama de manifestações clínicas, divididas em sintomas de secura e manifestações sistêmicas. Os sintomas de secura, que resultam da disfunção das glândulas exócrinas lacrimais e Salivares, incluem xerofthalmia e xerostomia. Além disso, a secura pode afetar outras mucosas, como as do trato respiratório, nariz, garganta e vagina, o que pode levar a rinite, tosse crônica, dor de garganta e dispareunia. Esses sintomas podem impactar significativamente a qualidade de vida dos pacientes (ANDRÉ *et al.*, 2022).

Entre as manifestações sistêmicas, destacam-se alterações glandulares, dermatológicas, articulares, neurológicas e pulmonares. A parotidite recorrente, presente em aproximadamente um terço dos pacientes, é um achado importante que pode ser um dos primeiros sinais da doença. Sua presença deve sempre levantar a suspeita de linfoma não-Hodgkin, uma complicação potencialmente grave. Na pele, a secura cutânea e o prurido são frequentes. Além disso, a vasculite é uma das principais manifestações dermatológicas, caracterizada por púrpura palpável, que geralmente acomete as pernas. Outras alterações incluem o lúpus eritematoso cutâneo subagudo, o fenômeno de Raynaud e o livedo reticular (ANDRÉ *et al.*, 2022).

O sistema musculoesquelético é comumente envolvido, com a poliartrite sendo a manifestação articular mais frequente. Essa artrite é tipicamente não destrutiva, simétrica e intermitente, o que ajuda a diferenciá-la de outras doenças autoimunes, como a artrite reumatoide. Manifestações neurológicas ocorrem em até 45% dos casos, demonstrando a complexidade da síndrome. Entre elas, destacam-se as neuropatias periféricas, o acidente vascular cerebral

(AVC) isquêmico e alterações autonômicas, como hipotensão ortostática e disfunção vesical. Essas manifestações podem ser debilitantes e exigem atenção clínica especializada (ANDRÉ *et al.*, 2022).

O comprometimento pulmonar, presente em até 20% dos pacientes, é outra preocupação significativa. Ele pode se manifestar por tosse seca, infecções recorrentes e, em casos mais graves, doença pulmonar intersticial. Esta última é uma das principais causas de mortalidade na SS, destacando a necessidade de vigilância clínica rigorosa. Além disso, a SS está associada a um risco elevado de eventos cardiovasculares, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, devido ao estado inflamatório crônico. O risco de desenvolvimento de linfomas, especialmente o linfoma não-Hodgkin, é significativamente maior nestes pacientes, representando uma das complicações mais graves da doença (ANDRÉ *et al.*, 2022).

Dada essa diversidade de manifestações e complicações, o manejo da Síndrome de Sjögren exige uma abordagem interdisciplinar, com foco tanto no controle dos sintomas quanto na prevenção e detecção precoce de complicações graves. A vigilância clínica contínua é essencial para garantir o melhor prognóstico possível e a qualidade de vida dos pacientes (ANDRÉ *et al.*, 2022).

As abordagens terapêuticas para a Síndrome de Sjögren se baseiam em três pilares: alívio dos sintomas, controle da inflamação e manejo das manifestações sistêmicas. O tratamento deve ser individualizado, tendo em vista a gravidade dos sintomas, as características específicas, as patologias coexistentes e as prioridades do paciente.

A ação terapêutica sintomática tem como foco o alívio dos sintomas da xeroftalmia e da xerostomia. Desse modo, para o controle da secura ocular, sugere-se a utilização de lágrimas

artificiais, géis e pomadas oftálmicas, além de tampões lacrimais em casos mais graves. No caso da xerostomia, orienta-se o uso de saliva artificial, gomas de mascar sem açúcar, balas duras e aplicação de fluoretos tópicos para prevenção de cáries. Ademais, a pilocarpina, um agonista colinérgico, pode ser administrada com o intuito de estimular a produção de saliva e lágrimas, embora seu uso seja limitado devido a eventuais efeitos colaterais, como hiperidrose e dispepsia. Para mulheres que apresentam secura vaginal e dispareunia, recomenda-se o uso de lubrificantes à base de água e estrogênio tópico para alívio dos sintomas. Outras orientações gerais incluem evitar ambientes secos ou com ar condicionado, aumentar a ingestão de líquidos e manter uma boa higiene bucal (ANDRÉ *et al.*, 2022).

Em casos em que a Síndrome Sjögren apresenta manifestações sistêmicas mais graves é necessário a administração de imunossuppressores para controlar a inflamação. Os corticosteroides são empregados de modo frequente como forma de tratar crises inflamatórias agudas; no entanto, o uso dessa classe de fármacos é restrita em razão dos seus efeitos adversos, como osteoporose, diabetes e hipertensão. A Hidroxicloroquina (HCQ), um medicamento anti-malárico com particularidades imunomoduladoras, é amplamente indicada como primeira linha de tratamento, sobretudo para controle da inflamação, da fadiga e das dores articulares. Nos casos mais críticos, o metotrexato (MTX) é a medicação prescrita. Outras alternativas abrangem a azatioprina (AZA) e o micofenolato mofetil (MMF), remédios eficazes quando o MTX não é tolerado ou não proporciona uma resposta satisfatória. A Ciclofosfamida (CYC) é reservada para situações mais severas, com comprometimento de órgãos vitais, devido aos seus efeitos colaterais, como o risco de mielos-

supressão e cistite hemorrágica (ANDRÉ *et al.*, 2022).

As terapias biológicas refletem um progresso no tratamento da SS, atuando de modo mais específico sobre o sistema imune. O fármaco Rituximab, um anticorpo monoclonal que reduz a quantidade de células B, têm demonstrado eficácia no controle de sintomas, particularmente em indivíduos refratários a abordagens terapêuticas convencionais. Todavia, a utilização dessa medicação está vinculada a um risco elevado de infecções. Por sua vez, o Belimumab, outro anticorpo monoclonal que age restringindo o fator de ativação de células B (BAFF), tem evidenciado retornos favoráveis em ensaios clínicos, corroborando para redução do desempenho da doença (ANDRÉ *et al.*, 2022).

A pesquisa de inovações terapêuticas está em progresso contínuo. Inibidores de Janus quinase (JAK), os quais impedem a sinalização de citocinas pró-inflamatórias, têm evidenciado capacidade em experimentos clínicos para amenizar a inflamação e os sintomas da SS. Outra perspectiva inovadora compreende os anticorpos anti-BDCA-2, que atuam bloqueando a atividade de células dendríticas plasmocitoides, produtoras de interferon tipo I (ANDRÉ *et al.*, 2022).

Por fim, o monitoramento contínuo com especialistas é extremamente necessário com o objetivo de acompanhar a resposta ao tratamento e gerir os possíveis efeitos colaterais. O estudo contínuo de biomarcadores e novas abordagens terapêuticas é imprescindível para otimizar o diagnóstico precoce, potencializar a eficácia do tratamento e garantir melhor qualidade de vida aos pacientes com SS (ANDRÉ *et al.*, 2022).

### **Lúpus Eritematoso Sistêmico**

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica caracterizada

por uma resposta imunológica descontrolada, que resulta em inflamação e prejuízos a diversos órgãos e tecidos do corpo. Essa situação pode impactar vários sistemas, como a pele, as articulações, os rins e o sistema nervoso, ocasionando uma múltipla diversidade de sintomas que diferem em intensidade e duração. O LES acomete cerca de 3,4 milhões de pessoas ao redor do mundo, sendo mais comum em mulheres, que equivalem aproximadamente a 90% dos casos. Determinada patologia tende a ser mais prevalente em mulheres em idade fértil, com picos de incidência entre os 15 e 44 anos (TIAN *et al.*, 2023).

A patogênese do Lúpus Eritematoso Sistêmico é complexa que compreende a relação de múltiplos fatores, como a predisposição genética, os aspectos ambientais e a desregulação do sistema imunológico.

A tendência genética tem um papel determinante no desenvolvimento do LES. Estudos com gêmeos demonstraram uma concordância consideravelmente maior entre gêmeos mono-zigóticos, em relação a gêmeos dizigóticos, destacando o impacto da hereditariedade. A herdabilidade genética do lúpus eritematoso sistêmico foi calculada em 43,9%. Ademais, a patologia, de modo recorrente, coexiste com outras patologias autoimunes no contexto familiar, com parentes de primeiro grau de pacientes diagnosticados com a doença manifestando riscos relativos elevados para diversos distúrbios autoimunes, como a síndrome de Sjögren primária, esclerose sistêmica e miastenia gravis. As Análises genéticas sugerem que alterações atípicas na via de sinalização do receptor de células T têm a capacidade de ser um elemento comum para essa agregação familiar de doenças autoimunes reumáticas (FANOURIAKIS *et al.*, 2021).

No que concerne aos aspectos ambientais, múltiplos componentes têm sido reconhecidos

como gatilhos para o LES ou como condições que intensificam sua ação. Entre os mais consolidados, destaca-se a radiação ultravioleta (UV), o tabagismo e determinados medicamentos. A exposição à luz ultravioleta é um conhecido estímulo ambiental, pois a radiação UV tem capacidade de provocar a apoptose celular e a difusão de material nuclear, que, por sua vez, atuam como autoantígenos e ativam respostas imunes. O tabagismo, da mesma forma, é um fator de risco amplamente documentado, intensificando a susceptibilidade à doença e corroborando para a severidade da doença. Além disso, determinados fármacos, como a procainamida, hidralazina e agentes anti-TNF, podem desencadear uma forma de lúpus conhecido como lúpus induzido por medicamentos (FAVA *et al.*, 2019).

No processo de desregulação do sistema imune, verifica-se a desintegração da tolerância imunológica e o desenvolvimento de autoanticorpos contra vários componentes próprios do organismo. Um aspecto primordial do LES é a depuração anormal de células apoptóticas, o que conduz ao acúmulo dessas células no organismo. Esse cenário se manifesta em razão ao erro no procedimento de eliminação das células mortas, as quais liberam material nuclear, como DNA e histonas, que agem como autoantígenos e ativam o sistema imunológico. A ativação das células imunes inatas, como neutrófilos e células dendríticas plasmocitoides, de forma análoga, e desempenham uma função primordial nesse processo. A ativação de receptores toll-like (TLRs) por autoantígenos resulta na liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o interferon tipo I (IFN), que contribui para a ativação imune e a inflamação (TAMIROU *et al.*, 2018).

O sistema complemento, uma parte essencial da imunidade inata, também é acionado no LES, intensificando a inflamação e os danos

nos tecidos. Outro processo detectado é a constituição de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs), que correspondem a configurações estruturais de DNA e proteínas granulares liberadas pelos neutrófilos. Em pacientes com LES, a desintegração dessas NETs pode ser comprometida, levando à persistência e à intensificação da inflamação (TAMIROU *et al.*, 2018).

O Lúpus Eritematoso Sistêmico é uma doença multissistêmica, definida por um amplo espectro de manifestações. Sua natureza complexa, a imprevisibilidade dos surtos e a diversidade de sintomas tornam o diagnóstico, a abordagem terapêutica e o manejo da doença um enorme desafio.

No LES, cerca de 70% dos pacientes manifestam um padrão de recaída e remissão. Em torno de 37% dos casos, as remissões podem ser mantidas por mais tempo, enquanto aproximadamente 30% podem ter uma doença persistentemente ativa ou remissões mais curtas. Condições como vasculite, glomerulonefrite e doença hematológica estão vinculadas a um processo mais grave, com menor propensão à remissão. A remissão prolongada, por no mínimo dois anos consecutivos, está geralmente associada à interrupção da progressão da doença e ao acúmulo de danos nos órgãos (FANOURIKIS *et al.*, 2021).

As repercussões clínicas do LES podem comprometer diversos órgãos e sistemas, ocasionando complicações graves. A nefrite lúpica é uma das complicações renais mais comuns, podendo resultar em insuficiência renal crônica. O envolvimento neuropsiquiátrico também é frequente, impactando o sistema nervoso central e periférico (FANOURIKIS *et al.*, 2021).

Além disso, indivíduos com LES apresentam um maior risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como a doença arterial coronariana e o acidente vascular cerebral,

em razão da inflamação crônica e dislipidemia associadas à doença. Outras complicações englobam a osteoporose como consequência do uso prolongado de corticosteroides, e o risco levemente elevado de malignidades, como linfoma e câncer de pulmão (FANOURIAKIS *et al.*, 2021).

Portanto, as repercussões clínicas do LES são profundas, prejudicando a saúde física e emocional dos pacientes e alterando de forma significativa sua qualidade de vida. Com o objetivo de alcançar um manejo eficiente é necessária uma abordagem integrada e multidisciplinar, que inclua acompanhamento contínuo, tratamento individualizado, educação do paciente e monitoramento de complicações.

As abordagens terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) têm como intuito regular a atividade da doença, evitar lesões aos órgãos, minimizar os efeitos colaterais do tratamento e otimizar a qualidade de vida dos pacientes. O tratamento do LES deve ser manejado de forma individualizada, tendo em vista a gravidade da doença, as repercussões clínicas específicas, as comorbidades e as preferências do paciente (FANOURIAKIS *et al.*, 2021).

As mudanças no estilo de vida, como evitar a exposição à luz ultravioleta e interromper o tabagismo, são medidas extremamente importantes que podem corroborar para redução do processo da doença e promover o bem-estar desses pacientes. Além disso, em razão dos pacientes com LES terem risco elevado para comorbidades, como doença cardiovascular, osteoporose e infecções, é imprescindível a prevenção e o tratamento dessas condições, de modo a otimizar os resultados a longo prazo (FANOURIAKIS *et al.*, 2021).

A Hidroxicloroquina, um fármaco antimalárico com propriedades imunomoduladoras, evidenciou a redução da atividade da LES, a prevenção de surtos e a potencialização da sobre-

vida dos pacientes. A suplementação com vitamina D também é indicada em determinados casos, de modo que muitos indivíduos com LES apresentam deficiência dessa vitamina (FANOURIAKIS *et al.*, 2021).

Ademais, os imunossupressores são frequentemente administrados, sendo os corticosteroides potentes imunossupressores que gerenciam episódios severos e quadros de risco iminente. Porém, a utilização destes medicamentos a longo prazo pode gerar efeitos colaterais importantes, como ganho de peso, osteoporose e maior suscetibilidade a infecções. Outros imunossupressores, como Micofenolato de mofetil (MMF), Azatioprina, Metotrexato e Ciclofosfamida, também podem ser utilizados, conforme a apresentação da gravidade da doença. A Ciclofosfamida, em função de seus efeitos colaterais, é reservada para casos mais graves ou refratários (FANOURIAKIS *et al.*, 2021).

Abordagens terapêuticas direcionadas, como o Belimumab, que desempenha a função de inibir o fator de ativação de células B (BAFF), têm se mostrado eficazes na redução do processo da LES e da frequência de surtos. Novas terapias, como Anifrolumab, Baricitinib e Atacicept, estão em desenvolvimento, com resultados promissores já observados na atenuação da atividade da doença. No entanto, essas terapias continuam sendo avaliadas em ensaios clínicos para confirmar sua eficácia e segurança a longo prazo (FAVA *et al.*, 2019).

Em situações particulares, como na nefrite lúpica, a intervenção exige imunossupressão intensiva, com o uso combinado de corticosteroides e MMF ou Ciclofosfamida. Em relação ao envolvimento neuropsiquiátrico do LES, o tratamento deve ser individualizado, podendo incluir corticosteroides, imunossupressores ou terapias direcionadas, dependendo da manifestação específica (FANOURIAKIS *et al.*, 2021).

Em conclusão, as abordagens terapêuticas para o LES devem ser individualizadas, com monitoramento contínuo do processo da doença e dos efeitos colaterais. A pesquisa contínua é de extrema necessidade para aprimorar os tratamentos, com o objetivo de alcançar a remissão a longo prazo e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

### **Tireoidite de Hashimoto**

A tireoidite de Hashimoto é uma doença autoimune caracterizada pelo aumento da tireoide, infiltrado linfocitário e elevado número de anticorpos autoimunes séricos, o que causa fibrose e perda de função da glândula, além de representar uma causa comum de Hipotireoidismo quando não há deficiência de iodo e um alto risco de malignidade. Apresenta uma prevalência de até 25,8% nas mulheres e até 7,9% nos homens, mostrando atingir até quatro vezes mais as mulheres. (Hu *et al.*, 2022) Sintomas dessa patologia englobam ganho de peso, constipação, hiperestesia ao frio, xerose cutânea e outros sinais de hipotireoidismo, além de influência no desenvolvimento de doenças cardiovasculares. A patogenia da TH inclui diversos fatores, como inclinação hereditária, fatores ambientais, elementos químicos presentes no organismo humano, fatores imunológicos, citocinas e outras doenças associadas (JIN *et al.*, 2022).

Foram encontradas associações entre esta doença e suscetibilidade genética, visto que o receptor alfa de interleucina-2 recombinante (IL2RA), o antígeno leucocitário humano (HLA), a proteína tirosina fosfatase não receptora tipo 22 (PTPN22) e o antígeno-4 associado a linfócitos T citotóxicos (CTLA4) são locais suscetíveis a alterações encontradas na TH, além de serem locus que interferem na regulação das células T e na tolerância periférica imunológica. Ademais, os gêmeos monozigóticos apre-

sentam uma concordância de desenvolvimento de TH superior a gêmeos dizigóticos, o que contribui para a hipótese de suscetibilidade genética. Fatores ambientais também exercem um papel importante no desenvolvimento desta patologia, o consumo de carne vermelha, estresse prolongado e mulheres nascidas no verão mostram-se como fatores de risco, enquanto uma alimentação baseada em plantas, menores níveis de estresse e nascimento em outras estações do ano são compatíveis com fatores protetivos (JIN *et al.*, 2022).

Níveis de iodo constituem um papel importante nas doenças endócrinas, especialmente nas que afetam a tireoide. Há evidências que uma ingestão elevada de sal iodado ou suplementação excessiva de iodo podem estar atreladas a um maior risco de desenvolver TH. Alguns mecanismos especulados são o aumento da imunogenicidade da tireoglobulina, quando exposta a altos níveis desse elemento, ativação de resposta auto imune levando à apoptose das células da glândula e estresse oxidativo. Outros elementos e seus níveis, como deficiência de selênio, ferro, zinco e vitamina D, também compõem fatores de risco para desenvolvimento de TH (JIN *et al.*, 2022).

Visto que a doença em estudo tem base autoimune, é imprescindível assumir que fatores imunológicos têm um grande papel na patogênese dela e podem ser analisados pela imunidade celular e pela imunidade humoral. Dentro da imunidade celular podemos destacar o escape do controle regulatório imunológico de algumas células T autorreativas que chegam aos tecidos periféricos e levam ao desenvolvimento de doenças autoimunes. A associação da imunidade humoral se revela através da presença de anticorpos anti-tireoglobulina e anti-tireoperoxidase (acTPO), os quais são capazes de produzir dois tipos de citotoxicidade e destruir o tecido tireoidiano. AcTPO é preditivo de hipoti-

tireoidismo, e pacientes com altos títulos séricos apresentam risco aumentado de TH. (Jin, *et al.*, 2022) As células T reguladoras (tregs) também mostram um papel crítico na prevenção da autoimunidade. Um aumento em Tregs CD4+CD69+Foxp<sup>-</sup> com hipofunção foi encontrada na TH e uma diminuição tanto no número quanto na função de células Treg tipo 1 CD4+CD49+LAG-3+IL-10+ também foi percebido (WEETMAN *et al.*, 2020).

As citocinas derivadas do infiltrado linfocítico também têm seu papel na patogenia da TH, estimulando as células da tireoide a liberar mediadores pró-inflamatórios e consequente aumento da duração e da intensidade da resposta autoimune. Na TH as células T auxiliares 17 (Th17) sanguíneas e da própria glândula, secretoras de interleucina-17 (IL-17), estão aumentadas assim como em muitos distúrbios autoimunes. Existe de forma concomitante uma fonte adicional de IL-17 nas próprias células foliculares da tireoide quando o paciente possui TH. As células Th17 também secretam interleucina-22 (IL-22) que apresenta altos níveis em pacientes com TH, bem como a interleucina-21 (IL21) que promove o desenvolvimento de células Th17. Ademais, foi identificado aumento da expressão de componentes do inflamossomo o qual contribui para liberação adicional de citocinas e consequentemente morte celular (WALISZEWSKA-PROSÓL *et al.*, 2022).

A associação com outras doenças também pode ilustrar alguns fatores da patogenia. Evidências demonstram que a anemia hemolítica autoimune, doença cardíaca reumática crônica, glomerulonefrite crônica, púrpura trombocitopênica imune, pênfigo e doença de Takayasu, são detectadas em filhos de portadores de TH. De forma semelhante há relação com artropatias e doenças do tecido conjuntivo em adultos, diabetes mellitus tipo 1 e doença celíaca em crianças e adolescentes e doenças de pele em

qualquer idade. Além disso, associações com cônjuges revelam a influência de fatores ambientais (WEETMAN, *et al.*, 2020). Atualmente são desvendadas evidências que associam a TH com a Encefalopatia de Hashimoto, condição rara, porém seus mecanismos e relação ainda são pouco conhecidos (WALISZEWSKA-PROSÓL *et al.*, 2022).

O tratamento da HT pode ser realizado por meio da terapia de reposição da L-tiroxina, uma formulação sintética do T4, e a maioria dos pacientes atinge os níveis normais de TSH e hormônios tireoidianos a partir desse tratamento. Em alguns casos que a monoterapia com L-tiroxina se mostra insuficiente, visto que o T4 não reverte o processo inflamatório em andamento, o selênio é uma opção em estudo, ele desempenha um papel importante na fisiologia da tireoide e apresenta propriedades imunomoduladoras. A suplementação de vitamina D também pode ser uma alternativa no tratamento, pois pode levar a uma redução de anticorpos anti-TPO e anti-TG em pacientes com TH. Além disso, mostra uma diminuição no nível de TSH e aumento nos níveis de T3 e T4 (WALISZEWSKA-PROSÓL *et al.*, 2022).

Além destes, existem outros tratamentos em estudo, como os efeitos das bactérias da microbiota intestinal humana e seus comportamentos de modulação nas células do sistema imune, a relação da doença com o magnésio, ferro, metformina, myo-inositol e outros nutracêuticos, a mudança na dieta dos pacientes acometidos por essa patologia e em casos mais graves, cirurgias como transplantes de tireoide e tireoidectomia (WALISZEWSKA-PROSÓL *et al.*, 2022).

## CONCLUSÃO

As doenças autoimunes são condições patológicas que possuem alto potencial de impacto e maior prevalência, especialmente no sexo fe-

minino, fato precedido por causas diversas, que demanda atenção multidisciplinar. Dentre as principais condições abordadas neste capítulo, a Síndrome de Sjögren, o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e a Tireoidite de Hashimoto exemplificam o alto grau de complexidade de alterações do sistema imunológico. Em comparação ao sexo masculino, fatores como predisposições genéticas e alterações hormonais apresentam-se de modo desigual, em destaque as desregulações do estrogênio, que podem estimular a produção anormal de anticorpos no LES.

Apesar do uso de imunossuppressores e imunomoduladores, ainda existem dificuldades significativas na condução do manejo dessas doenças, como as variáveis apresentações clínicas e

possíveis complicações, tais como o Linfoma na Síndrome de Sjögren. Assim, o tratamento destas patologias requer uma abordagem individualizada, pluridisciplinar e também acompanhamento psicológico das pacientes portadoras dessas patologias.

Portanto, compreender os fatores que tornam as mulheres mais predispostas às doenças autoimunes é importante para desenvolver e aprimorar estratégias de tratamento personalizadas, contribuindo também para um diagnóstico precoce e, assim, minimizar complicações teciduais irreversíveis. Dessa forma, ressalta-se a importância da prática clínica cuidadosa e do olhar individualizado voltado para cada paciente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRÉ F, Böckle BC. Sjögren's syndrome. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2022 Jul;20(7):980-1002. doi: 10.1111/ddg.14823. Epub 2022 Jul 1. PMID: 35775593; PMCID: PMC9539881.
- BRANDT JE, *et al.* Sex differences in Sjögren's syndrome: a comprehensive review of immune mechanisms. *Biol Sex Differ.* 2015 Nov 3;6:19. doi: 10.1186/s13293-015-0037-7. PMID: 26535108; PMCID: PMC4630965.
- COSTA ALP, Silva-Júnior ACS, Pinheiro AL. FATORES ASSOCIADOS A ETIOLOGIA E PATOGÊNESE DAS DOENÇAS AUTOIMUNES. *Arquivos Catarinenses de Medicina [Internet].* 2019 Jun 25;48(2):92–106. Available from: <https://revista.acm.org.br/arquivos/article/view/347/354>
- FANOURIAKIS A, *et al.* Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2021 Jan;80(1):14-25. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218272. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33051219.
- FAVA A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun.* 2019 Jan;96:1-13. doi: 10.1016/j.jaut.2018.11.001. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30448290; PMCID: PMC6310637.
- HU X, *et al.* Global prevalence and epidemiological trends of Hashimoto's thyroiditis in adults: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health.* 2022 Oct 13;10:1020709. doi: 10.3389/fpubh.2022.1020709. PMID: 36311599; PMCID: PMC9608544.
- JIN B, WANG S, Fan Z. Pathogenesis Markers of Hashimoto's Disease-A Mini Review. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2022 Oct 31;27(10):297. doi: 10.31083/j.fbl2710297. PMID: 36336870.)
- JONSSON R, *et al.* Current concepts on Sjögren's syndrome - classification criteria and biomarkers. *Eur J Oral Sci.* 2018 Oct;126 Suppl 1(Suppl Suppl 1):37-48. doi: 10.1111/eos.12536. PMID: 30178554; PMCID: PMC6586012.
- PISETSKY DS. Pathogenesis of autoimmune disease. *Nat Rev Nephrol.* 2023 Aug;19(8):509-524. doi: 10.1038/s41581-023-00720-1. Epub 2023 May 10. PMID: 37165096; PMCID: PMC10171171.
- TAMIROU F, *et al.* Systemic lupus erythematosus: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open.* 2018 Nov 27;4(2):e000793. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000793. PMID: 30564454; PMCID: PMC6269635.
- TIAN J, *et al.* Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Ann Rheum Dis.* 2023 Mar;82(3):351-356. doi: 10.1136/ard-2022-223035. Epub 2022 Oct 14. PMID: 36241363; PMCID: PMC9933169.
- WALISZEWSKA-PROSÓŁ M, Ejma M. Hashimoto Encephalopathy-Still More Questions than Answers. *Cells.* 2022 Sep 14;11(18):2873. doi: 10.3390/cells11182873. PMID: 36139446; PMCID: PMC9496753.
- WEETMAN AP. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. (*J Endocrinol Invest.* 2021 May;44(5):883-890. doi: 10.1007/s40618-020-01477-1. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33332019; PMCID: PMC8049926.