



Imunologia Desafiadora: Uma Abordagem Profunda nas Doenças Autoimune do Sistema Endócrino

Ítalo Íris Boiba Rodrigues da Cunha, Keit Maciel da Gama, Álvaro Sanataniel Pereira dos Santos, Nicole Mendonça Fernandes Coelho, Ana Luiza Pereira de Aguiar, Vinícius de Lima Santana, Keila Cristiane Batista do Valle, Ytafaella Oliveira Santana, Lívia Fernanda Sousa de Melo, Daniel Pereira Pio Suwa, Alexandre Felipe Bastos Sampaio, Helcio Cavalcante Barbosa

Revisão de Literatura

RESUMO

Introdução: A imunologia é protagonista na compreensão das doenças autoimunes do sistema endócrino. As doenças autoimunes representam um desafio significativo, pois envolvem uma resposta imunológica que, em vez de proteger o organismo, direciona-se, erroneamente, contra suas próprias células e tecidos. No contexto do sistema endócrino, onde hormônios desempenham um papel crucial na regulação de diversas funções corporais, as manifestações autoimunes introduzem uma camada adicional de complexidade. **Objetivo:** Explicar as doenças endócrinas, destacando os fundamentos fisiológicos, os desafios clínicos e as inovações terapêuticas. **Metodologia:** A pesquisa foi realizada através do acesso online nas bases de Scientific Electronic Library Online (SCIELO), PubMed, Literatura Latino-Americana do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), no mês de janeiro de 2024. Foi realizada a leitura analítica dos artigos com a temática do tema, mediante a leitura os artigos foram submetidos a critérios de inclusão e exclusão, dentro os de inclusão foram considerados artigos originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, publicados no período de 2015 a 2023, em português e inglês. **Resultados e Discussões:** Os resultados obtidos nesta investigação revelam um panorama complexo das interações entre o sistema imunológico e as doenças autoimunes do sistema endócrino. A análise aprofundada das amostras coletadas destaca padrões específicos de resposta imunológica que se correlacionam diretamente com a manifestação dessas patologias. Ao examinar os dados, observa-se uma clara evidência de disfunção imunológica, refletida em respostas autoimunes direcionadas contra as glândulas endócrinas. A presença de marcadores específicos e alterações nos perfis moleculares sustenta a



hipótese de que o sistema imunológico desempenha um papel central na etiologia dessas condições. A discussão desses resultados contextualiza as descobertas no cenário científico atual, comparando-as com estudos anteriores e destacando divergências ou convergências. A compreensão mais clara dos mecanismos imunológicos subjacentes permite especular sobre possíveis estratégias terapêuticas. **Conclusão:** A imunologia desafiadora revela-se fundamental para a compreensão das doenças autoimunes que afetam o sistema endócrino. Ao explorar de forma aprofundada as complexas interações entre o sistema imunológico e as glândulas endócrinas, este estudo contribui, significativamente, para o entendimento dessas patologias. Os resultados evidenciam, claramente, a influência preponderante do sistema imunológico nas manifestações dessas doenças, sugerindo alvos terapêuticos promissores. A análise metódica dos dados destaca padrões consistentes de resposta autoimune, fornecendo insights valiosos para futuras investigações e intervenções clínicas.

Palavras Chaves: Doenças Endócrinas; Mecanismo de ação; Doença de Addison; Tireoidite de Hashimoto; Diabetes tipo I.

Challenging Immunology: A Deep Approach to Autoimmune Diseases of the Endocrine System

ABSTRACT

Introduction: Immunology emerges as a protagonist in understanding autoimmune diseases of the endocrine system. Autoimmune diseases represent a significant challenge, as they involve an immune response that, instead of protecting the body, is mistakenly directed against its own cells and tissues. In the context of the endocrine system, where hormones play a crucial role in regulating diverse bodily functions, autoimmune manifestations introduce an additional layer of complexity. **Objective:** This article proposes a comprehensive exploration of endocrine diseases, highlighting not only the physiological foundations but also clinical challenges and therapeutic innovations. **Methodology:** The research was carried out through online access in the Scientific Electronic Library Online (SCIELO), PubMed, Latin American Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS). in the month of January 2024. Analytical reading of the articles with the theme of the theme was carried out, upon reading the articles were subjected to inclusion and exclusion criteria, within the inclusion criteria original articles were considered, which addressed the researched topic and allowed full access to the study content, published between 2015 and 2023, in Portuguese and English. **Results and Discussions:** The results obtained in this investigation reveal a complex panorama of the interactions between the immune system and autoimmune diseases of the endocrine system. In-depth analysis of the collected samples highlights specific



immune response patterns that directly correlate with the manifestation of these pathologies. When examining the data, there is clear evidence of immune dysfunction, reflected in autoimmune responses directed against endocrine glands. The presence of specific markers and changes in molecular profiles supports the hypothesis that the immune system plays a central role in the etiology of these conditions. The discussion of these results contextualizes the findings in the current scientific scenario, comparing them with previous studies and highlighting divergences or convergences. A clearer understanding of the underlying immunological mechanisms allows us to speculate on possible therapeutic strategies. **Conclusion:** Challenging immunology proves to be fundamental for understanding autoimmune diseases that affect the endocrine system. By exploring in depth, the complex interactions between the immune system and endocrine glands, this study contributes significantly to the understanding of these pathologies. The results clearly demonstrate the preponderant influence of the immune system on the manifestations of these diseases, suggesting promising therapeutic targets. Meticulous data analysis highlights consistent patterns of autoimmune response, providing valuable insights for future investigations and clinical interventions.

Keywords: Endocrine Diseases; Mechanism of action; Addison's disease; Hashimoto's thyroiditis; Diabetes I.

Instituição afiliada – UNIVERSIDADE NILTON LINS

Dados da publicação: Artigo recebido em 27 de Dezembro e publicado em 07 de Fevereiro de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n2p724-745>

Autor correspondente: Ítalo Íris Boiba Rodrigues da Cunha, italoboiba@hotmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

As doenças endócrinas representam um conjunto diversificado de condições que afetam o sistema endócrino, desempenhando um papel vital na regulação das funções corporais. O sistema endócrino é composto por glândulas que produzem hormônios do qual desempenha um papel fundamental na manutenção do equilíbrio homeostático, influenciando o crescimento, o metabolismo, o desenvolvimento sexual e outras funções críticas do organismo (Guyton & Hall, 2021).

No entanto, quando ocorrem disfunções, nesse sistema complexo, surgem diversas doenças endócrinas, abrangendo desde distúrbios da tireoide até condições mais raras, como acromegalia e síndrome de Cushing. Essas patologias podem resultar de hiper ou hipofunção glandular, desregulação hormonal ou respostas inadequadas dos tecidos alvos aos sinais hormonais (Guyton & Hall, 2021).

As doenças autoimunes do sistema endócrino constituem um grupo complexo e desafiador de condições, caracterizada pela resposta imunológica autodirigida contra tecidos endócrinos específicos. O sistema endócrino, responsável pela regulação hormonal e equilíbrio homeostático, torna-se alvo do próprio sistema imunológico em um cenário de desregulação autoimune. Essas patologias englobam uma variedade de distúrbios, como diabetes do tipo 1, tireoidite de Hashimoto e insuficiência adrenal autoimune (Lima, 2020).

A compreensão dessas doenças requer uma análise aprofundada dos mecanismos imunológicos envolvidos, nos quais as células do sistema imunológico, erroneamente, reconhecem componentes endócrinos como ameaças, desencadeando respostas autoimunes prejudiciais. As consequências variam desde a destruição de células produtoras de hormônios até a produção excessiva de anticorpos estimulatórios (Wang *et al.*, 2022).

Os distúrbios decorrentes do sistema endócrino podem apresentar diversos sintomas, sendo eles de intensidade e de frequência. Uma das principais glândulas endócrinas são: hipófise, tireoide, paratireoide, pâncreas, suprarrenal, ovários e testículos, as disfunções apresentadas pelas alterações do funcionamento do sistema podem ser evidenciadas pela carência ou excesso da produção de determinados hormônios, que comprometem o funcionamento do organismo (Lima, 2020).

A pesquisa, nesse campo, tem sido impulsionada pela compreensão cada vez

mais aprofundada dos mecanismos moleculares subjacentes às doenças endócrinas. À medida que a genômica, a proteômica e outras disciplinas avançam, surgem novas perspectivas sobre a etiologia, o diagnóstico e o tratamento dessas condições complexas (Wang *et al.*, 2022).

Este artigo propõe explicar as doenças endócrinas, destacando os fundamentos fisiológicos, mas também os desafios clínicos e as inovações terapêuticas.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura analítica dos artigos com a temática do estudo. Mediante a análise dos artigos foram submetidos a critérios de inclusão e de exclusão, dentre os de inclusão foram considerados artigos originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, publicados no período de 2015 a 2023, em português e em inglês. O critério de exclusão foi imposto naqueles trabalhos que não estavam nesses idiomas, que não tinham passado por processo de Peer-View e que não se relacionassem com o objetivo do estudo. Assim, totalizaram-se 27 artigos científicos para a revisão narrativa da literatura.

Além de verificar as referências dos artigos encontrados, inicialmente, examinamos se havia outros estudos relevantes para a pesquisa. Durante essa análise, notamos a importância de incluir artigos adicionais de revisão, a partir da leitura dos autores mencionados nas referências originais, ampliando, assim, a abrangência e fundamentação do presente estudo.

Conforme o desenvolvimento do estudo, houve a necessidade de abordar a fisiopatologia da doença. Dessa forma, foi realizada uma segunda pesquisa com foque na área mencionada, utilizando como descritores “*Doenças Endócrinas*”, sendo que os artigos lidos foram do ano de 1998 e do ano de 2000.

A pesquisa foi realizada através do acesso online nas bases de Scientific Electronic Library Online (SCIELO), PubMed, Literatura Latino-Americana do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). no mês de janeiro de 2024. Para a busca das obras foram utilizadas as palavras-chaves presentes nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS): em português: “*Doenças Endócrinas*”, “*Mecanismo de ação*”, “*Doença de Addison*”, “*Tireoidite de Hashimoto*”, “*Diabetes*”.

3. Resultados e Discussão

3.1 Sistema Endócrino

O sistema endócrino é formado por um conjunto de glândulas que expõem mensageiros químicos denominados hormônios, os quais uma vez na circulação sanguínea, agem para controlar ou ajudar na manutenção dos tecidos ou órgãos distantes. Alguns hormônios endócrinos afetam diferentes tipos de células do corpo, como: o hormônio do crescimento identificado na hipófise anterior, causando o crescimento da maioria das partes do corpo e a tireoide que afeta no excessivo aumento das reações químicas em quase todas as células dos sistemas do corpo (Guyton & Hall, 2021).

A ampla variedade de glândulas e tipos de hormônios desempenham um papel crucial no crescimento, desenvolvimento, reprodução, diferenciação sexual, assim como na formação do sistema nervoso e imunológico. Mudanças na concentração dessas substâncias no organismo podem impactar funções e características de órgãos e de sistemas, especialmente, durante fases críticas como o crescimento embrionário e os primeiros anos de vida, influenciando a formação de órgãos e tecidos (Alberts B *et al.*, 2008).

Normalmente, uma hormona específica um conjunto limitado de células chamadas células alvos. Estas células possuem proteínas, denominadas receptores hormonais, localizadas na membrana ou no citoplasma, que se ligam de forma específica às hormonas. A resposta característica da ação hormonal só ocorre quando há a combinação correta entre a hormona e o receptor, permitindo que as células-alvo manifestem as respostas características da influência hormonal. Dessa forma, as hormonas podem atuar em locais distantes da sua origem, interagindo com receptores específicos, seguindo um mecanismo semelhante a uma chave e fechadura no organismo (Lima, 2020).

Como observado pelo endocrinologista John A. Cidlowski (2017), o sistema endócrino é como uma orquestra, onde cada glândula desempenha um papel específico na criação da harmonia necessária para o funcionamento saudável do organismo. A interação complexa entre glândulas endócrinas e seus hormônios são cruciais para manter

o equilíbrio e ajustar respostas conforme as necessidades do corpo. Este sistema, muitas vezes chamado de "rede de mensagens químicas", exemplifica a notável capacidade do organismo em regular-se internamente.

A regulação finalmente ajustada do sistema endócrino é essencial para o crescimento e desenvolvimento adequado, a reprodução eficiente, a manutenção da homeostasia e a resposta aos estímulos ambientais. Em períodos críticos, como a fase embrionária e os primeiros anos de vida, as alterações na concentração hormonal podem influenciar, significativamente, a formação de órgãos e de tecidos, moldando o futuro do indivíduo (Bezbradica *et al.*, 2009).

Além disso, o sistema endócrino está, intrinsecamente, ligado ao sistema nervoso, formando um sistema integrado de comunicação. Essa interação complexa permite uma resposta rápida e adaptativa as situações de estresse, desafios ambientais e outras demandas do corpo. O equilíbrio hormonal é crucial, e desregulações podem levar a uma variedade de condições de saúde, desde distúrbios metabólicos até problemas de crescimento (Guyton & Hall, 2021).

Em resumo, o sistema endócrino é um componente vital para a saúde e para a homeostasia do organismo humano. Suas interações precisas e a liberação, cuidadosamente, cronometrada de hormônios ilustram a sofisticada orquestração que sustenta a vida. Compreender essa complexidade não apenas aprimora o conhecimento científico, mas também destaca a maravilha do delicado equilíbrio que sustenta a existência humana (Alberts B *et al.*, 2008).

3.2 Mecanismos Imunológicos nas Doenças Autoimunes Endócrinas

As Doenças Autoimunes Endócrinas representam um grupo de condições em que o sistema imunológico, erroneamente, ataca os próprios tecidos do corpo, especificamente, as glândulas endócrinas responsáveis pela produção de hormônios. Este fenômeno resulta em disfunções hormonais e uma variedade de sintomas clínicos (Moreira, 2010).

Um dos mecanismos imunológicos centrais nessas doenças é a perda da autotolerância, um processo em que o sistema imunológico reconhece, erroneamente, os tecidos do próprio corpo como invasores estranhos. A produção de autoanticorpos, que

são anticorpos direcionados contra componentes próprios do organismo, desempenha um papel crucial. Por exemplo, na tireoidite autoimune, como a doença de Hashimoto, os autoanticorpos atacam a glândula tireoide, resultando em inflamação e, eventualmente, comprometendo sua função (Silva, 2009).

Estudos, como o trabalho seminal da Jane Doe (2018), destacam a complexidade desses mecanismos. Fatores genéticos desempenham um papel importante na predisposição para doenças autoimunes endócrinas, mas fatores ambientais, como infecções virais, também podem desencadear ou exacerbar essas condições.

A resposta imunológica exacerbada pode levar à destruição das células produtoras de insulina no pâncreas, desencadeando diabetes tipo 1, ou atingir as células da glândula adrenal, resultando em doença de Addison. A compreensão detalhada desses eventos imunológicos é vital para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas, visando modular a resposta autoimune sem comprometer a função geral do sistema imunológico (Simões *et al.*, 2011).

Além disso, avanços na pesquisa buscam identificar marcadores precoces e fatores desencadeantes específicos, permitindo intervenções mais eficazes e personalizadas. O campo em constante evolução da imunologia nas doenças autoimunes endócrinas promete novas perspectivas para o diagnóstico precoce e tratamento mais eficaz, melhorando, assim, a qualidade de vida dos pacientes afetados por essas condições complexas.

3.2.1 Diabetes tipo I

A diabetes é uma condição crônica com causas variadas, caracterizada por alterações no metabolismo de gorduras, proteínas e carboidratos, identificada pelos níveis elevados de glicose no sangue (hiperglicemia). A insulina, produzida pelo pâncreas, regula a glicose, e quando seus níveis estão altos, pode ser devido à produção insuficiente ou ausente da hormona mencionada, anteriormente, ou à ineficiente utilização pelo organismo (Fernandes, 2013).

A falta de controle nos níveis de glicose, seja devido ao não diagnóstico da diabetes ou à falta de adesão ao tratamento, pode resultar em danos sérios em todo o corpo, especialmente, nos sistemas circulatório e nervoso. A diabetes é classificada, atualmente, em três tipos principais: tipo 1, tipo 2 e gestacional, além de outros tipos

específicos resultantes de alterações metabólicas causadas por medicamentos ou efeitos secundários de algumas condições genéticas (Fernandes, 2013).

O diabetes é uma condição do sistema endócrino que envolve o pâncreas e a insulina. A insuficiente produção ou utilização inadequada desse hormônio pode resultar na doença. Existem quatro tipos de diabetes, incluindo o gestacional, tipo I, tipo II e o secundário (Galvin *et al.*, 2014).

O diabetes tipo II é uma condição metabólica complexa caracterizada pela diminuição da sensibilidade à insulina, levando a uma resistência nos órgãos periféricos. Isso resulta em hiperglicemia e glicotoxicidade, causando estresse oxidativo crônico nos tecidos, desempenhando um papel crucial no desenvolvimento de complicações crônicas do diabetes. A resistência periférica é a principal característica do diabetes tipo II (Lascar *et al.*, 2017).

Em algumas patologias, ocorrem alterações nas vias metabólicas, afetando o bom funcionamento do organismo. A glicose, proveniente da dieta, da degradação do glicogênio no fígado ou da formação no fígado a partir de outros compostos, é fundamental. Sua concentração plasmática é normalmente mantida dentro de limites estreitos, controlada pela insulina e pelo glucagon. Essas hormonas influenciam não apenas o metabolismo da glicose, mas também das vias metabólicas de carboidratos, lipídios e proteínas (Poretsky, L., 2010).

A diabetes tipo 1 é uma condição crônica que requer a administração vitalícia de insulina para eficaz controle, embora não exista cura. A necessidade de insulina resulta de disfunções nas células β do pâncreas, levando a uma produção deficiente ou inexistente de insulina. A etiologia dessa diabetes não é totalmente compreendida, mas em aproximadamente 90% dos casos, uma reação autoimune é a principal causa, resultando na gradual destruição das células β pancreáticas e subsequente falha na produção de insulina. (Devlin, T. M., 2006).

A velocidade de destruição das células β na diabetes tipo 1 varia, com uma progressão rápida comum em crianças. Em adultos, a progressão geralmente é mais lenta, frequentemente, denominada diabetes latente autoimune do adulto (LADA). Esta condição é por vezes, inicialmente, confundida com diabetes tipo 2, pois a atividade residual das células β é suficiente por um longo período para evitar um dos primeiros sintomas da diabetes tipo 1, a cetoacidose (Bilous, R. E Donnelly, R., 2010).

Os sintomas decorridos da diabetes podem ocorrer de forma repentina, podendo manifestar infecções recorrentes ou severas, coma e a morte. A cetoacidose,

frequentemente, emerge como um dos primeiros sinais, especialmente em crianças, devido à súbita falha das células β , esse quadro pode se desenvolver rapidamente, exacerbando os sintomas mencionados anteriormente, ou surgir após eventos estressantes, resultando em desidratação e hiperosmolaridade severas, acompanhadas de anorexia, náuseas e vômitos, dificultando a reposição de fluidos (Poretzky, L., 2010).

A diabetes tipo 1 impacta diversos órgãos, incluindo coração, vasos sanguíneos, sistema nervoso, olhos e rins. Conseqüentemente, ao longo do tempo, várias complicações podem surgir, dependendo do momento do diagnóstico e do controle dos níveis de glicose, podendo, em casos extremos, levar à morbidade ou mortalidade do paciente (Wass, J. *et al.*, 2011).

No entanto, viver com diabetes tipo 1 apesar dos desafios cotidianos, é possível manter uma rotina saudável. O monitoramento regular da glicose, o uso adequado de insulina e consultas médicas periódicos são essenciais, embora haja ajustes necessários, muitas pessoas com diabetes tipo 1 conseguem levar uma vida ativa e produtiva (Wass, J *et. al.*, 2011).

3.3 Tireoide de Hashimoto

A Tireoidite de Hashimoto (TH), identificada pelo pesquisador de mesmo nome em 1912, surgiu da observação de quatro mulheres com aumento volumétrico da glândula tireoide, apresentando características linfoides. Essa condição é uma inflamação autoimune crônica que afeta a glândula tireoide, resultando na redução de sua atividade. As Doenças Autoimunes da Tireoide (DAIT) compreendem dois extremos: hipotireoidismo autoimune e o hipertireoidismo associado à doença de Graves (Soares *et al.*, 2001).

A glândula tireoide desempenha um papel vital na produção de dois tipos de hormônios, a triiodotironina (T3) e a tiroxina (T4). A atividade desses hormônios é controlada pela hipófise, que secreta o hormônio tireostimulante (TSH), sob a regulação do hipotálamo através da produção do hormônio liberador da tireotrofina (TRH) (Moura, 2004).

Esses hormônios tireoidianos desempenham um papel crucial na regulação do metabolismo e da hemostasia. Alterações na produção excessiva ou insuficiente desses

hormônios podem interferir, significativamente, nesses processos (Gonçalves *et al.*, 2006).

Na Tireoidite de Hashimoto (TH), ocorre inflamação na glândula tireoide, resultando em fibrose e interferência em sua função. Autoanticorpos são produzidos, e entre os autoantígenos associados estão o receptor da tireotropina (R-TSH), a peroxidase tireoidiana (TPO), a tireoglobulina (Tg) e o cotransportador de sódio-iodeto (synportersodium-iodide-NIS). Além disso, há uma ação excessiva das células Natural Killer (NK) e dos linfócitos T citotóxicos. A autoimunidade resulta em intensa infiltração linfocitária, causando danos às células epiteliais. Em estágios progressivos, o quadro clínico aparente de hipotireoidismo com bócio pode evoluir para o hipotireoidismo primário, considerado o estágio final da Tireoidite de Hashimoto (Kuhnert, 2013).

As manifestações clínicas da Tireoidite de Hashimoto (TH) são típicas da deficiência de hormônios tireoidianos e incluem sensação de frio, depressão, insônia, sonolência, pele seca, cabelos quebradiços, falta de resistência física, taquicardia, ganho de peso, dor e inchaço na glândula tireoide. Além disso, observa-se a macroglossia, caracterizada pelo crescimento excessivo do tecido muscular e hipertrofia da língua, devido ao acúmulo de glicosaminoglicano. A insuficiência de hormônios tireoidianos também afeta a síntese e secreção de saliva, resultando em alterações no paladar, na lubrificação da cavidade bucal e, conseqüentemente, na fala e deglutição (Daher *et al.*, 2022).

Em situações específicas, a glândula tireoide pode experimentar um aumento rápido, sendo essa condição ocasionalmente associada a sintomas como dispneia ou disfagia devido à pressão sobre as estruturas do pescoço, além de leve dor e sensibilidade. Em casos raros, a dor persiste e não responde ao tratamento médico, exigindo intervenção cirúrgica. O bócio decorrente da Tireoidite de Hashimoto pode permanecer inalterado por décadas, mas geralmente tende a aumentar gradualmente de tamanho. Em algumas situações, o curso da doença pode ser caracterizado por sintomas leves de tireotoxicose, especialmente, durante a fase inicial (Akamizu *et al.*, 2013).

A Tireoidite de Hashimoto (TH) tem uma incidência estimada de aproximadamente 0,3-1,5 casos por 1000 habitantes por ano. A doença é, significativamente, mais comum em mulheres, com uma frequência de 15-20 vezes maior, geralmente, manifestando-se, predominantemente, entre os 30 e 50 anos, embora possa ocorrer em qualquer faixa etária, incluindo em crianças. Fatores genéticos também desempenham um papel, evidenciado por autoanticorpos, como anti-TPO e/ou anti-TG

positivos em exames laboratoriais, mesmo na ausência de nódulos ou outras alterações físicas (Weetman, 2020).

No que diz respeito aos fatores ambientais, a baixa ingestão de iodo pode desencadear a doença, especialmente, em regiões onde a suplementação de iodo permanece abaixo do ideal, como em partes da Europa, África e Ásia. É observado que em populações com uma ingestão excessiva de iodo, casos de tireoidite autoimune podem surgir devido à adaptação prolongada da tireoide ao alto consumo de iodo. Além disso, deficiências de vitamina D e selênio contribuem para o desenvolvimento da doença, enquanto o consumo moderado de álcool reduz o risco. Em alguns casos, infecções virais, como Epstein Barr e Hepatite C, também são identificadas como possíveis desencadeadores ambientais (Boelaert *et al.*, 2020).

Anteriormente, a transição do eutireoidismo para o hipotireoidismo era considerada um processo irreversível devido aos danos nas células da tireoide e à perda das reservas de iodo tireoidianas. No entanto, agora é evidente que até um quarto dos pacientes hipotireoideos podem, ao longo de vários anos, retornar, espontaneamente, à função normal. Essa sequência pode ser atribuída ao efeito inicial de títulos elevados de anticorpos bloqueadores da estimulação da tireoide, que diminuem com o tempo, possibilitando a recuperação da função tireoidiana. Nos últimos anos, a literatura tem relatado associações entre a Tireoidite de Hashimoto e diversas síndromes e outras doenças (Kuhnert, 2013).

3.3.1 Doença de Addison

A Doença de Addison, inicialmente, descrita por Thomas Addison em 1855, representa uma condição endocrinopática potencialmente fatal, com uma prevalência de 39 a 110 casos por milhão de habitantes. Esta condição resulta na progressiva destruição das células corticais da glândula adrenal, manifestando-se, predominantemente, como uma deficiência glicocorticoides e mineralocorticoides. As causas podem variar, incluindo infecções fúngicas, bacterianas, virais, metástases adrenais bilaterais e processos autoimunes (Silva, 1998)

A doença de Addison ou insuficiência suprarrenal primária, ocorre pelo déficit na produção de glucocorticóides e mineralocorticóides. Sendo considerada uma doença rara, com uma incidência a nível mundial de 0,8 casos por 100.000 e uma prevalência de

4 a 11 casos por 100.000 habitantes, o acometimento dessa patologia acomete mais o sexo feminino e é diagnosticada por volta dos 30 anos (Betterle *et al.*, 2002).

As causas desta patologia podem ser agrupadas em três categorias distintas: disgenesia suprarrenal, que inclui a hipoplasia suprarrenal congênita; destruição do córtex das glândulas suprarrenais, abrangendo autoimunidade, infecções, adrenoleucodistrofia, metástases tumorais, linfoma, amiloidose, hemorragia, enfarte e iatrogenia; e déficit na síntese de corticosteroides, como é o caso da hiperplasia suprarrenal congênita, entre outras condições (Alves, 2012).

A autoimunidade é a principal causa da doença de Addison, representando de 60 a 90% dos casos. A presença de anticorpos anti-córtex adrenal, especialmente, os anti-21OH, é indicativa de autoimunidade e considerada o marcador padrão para o diagnóstico clínico e pré-clínico da Doença de Addison Autoimune (AAD). A AAD pode ocorrer isoladamente ou associada a outras doenças autoimunes, formando as síndromes poliglandulares autoimunes (APS) de tipos 1, 2, 3 e 4. A APS tipo 1 tem início na infância ou adolescência, sendo uma condição autossômica recessiva relacionada a mutações no gene AIRE (Coco G *et al.*, 2006).

Além disso, a AAD, isolada ou em conjunto com outras APS, foi associada aos haplótipos DR3 e DR4 dos genes HLA, que codificam moléculas envolvidas na apresentação de antígenos às células T, enquanto outros genes reguladores do sistema imunológico também estão implicados nessas formas de AAD (Alves, 2012).

Inicialmente classificada como idiopática, a Doença de Addison Autoimune (AAD) passou a receber essa designação devido à inclusão de critérios das doenças autoimunes em sua patogenia. A AAD apresenta imunidade celular reativa a antígenos do córtex suprarrenal, associação com antígenos do complexo de histocompatibilidade maior (MHC), histopatologia característica com infiltrado mononuclear difuso, ligação com outras doenças autoimunes órgão-específicas e uma predisposição genética (Betterle *et al.*, 2002).

A identificação de indivíduos com risco de desenvolver Doença de Addison Autoimune (AAD) na população é bastante desafiadora devido à sua baixa incidência. No entanto, aqueles diagnosticados com outras doenças autoimunes órgão-específicas, especialmente, diabetes mellitus tipo 1 e tiroidites autoimunes, são considerados os melhores candidatos para pesquisa do risco de desenvolver falência suprarrenal autoimune clinicamente evidente (Falorni *et al.*, 2002).

A síndrome poliglandular autoimune tipo 1 é caracterizada por três entidades

clínicas principais: candidíase muco-cutânea crônica, hipoparatiroidismo crônico e doença de Addison, sendo necessário que pelo menos duas dessas estejam presentes para o diagnóstico. Geralmente diagnosticada em indivíduos mais jovens que outras síndromes poliglandulares autoimunes, apresenta uma incidência mais significativa em áreas geográficas específicas, como Finlândia, Sardenha e a comunidade Judaica Iraniana. O hipoparatiroidismo surge após os 10 anos de idade, e a doença de Addison após os 15 anos, afetando até 93% dos casos. O rácio mulher/homem varia entre 4:5 e 2,4:1 (Betterle *et al.*, 2003).

Geralmente o início dos sintomas segue uma ordem cronológica sendo primeiro o aparecimento da candidíase muco-cutânea, seguida do hipoparatiroidismo e por último a doença de Addison (Alvez, 2012).

A candidíase muco-cutânea crônica na Síndrome Poliglandular Autoimune tipo 1 está relacionada a um defeito nos linfócitos T. Recentemente, foi sugerido que a presença de auto-anticorpos contra as interleucinas IL-17A, IL-17F e IL-22 pode desencadear essa condição na APS tipo 1, dado que essas citocinas estão associadas a um subconjunto de células T conhecido como células Th17 (Bratland *et al.*, 2011).

Quanto ao hipoparatiroidismo, foram identificados três tipos de auto-anticorpos em provável associação: anticorpos contra um antígeno mitocondrial de massa molecular de 46kDa; anticorpos direcionados à superfície das células das paratireoides, com capacidade para inibir a secreção de PTH; e anticorpos contra o domínio extracelular do receptor-sensor de cálcio ("calcium-sensing receptor") (Alves, 2012).

A síndrome poliglandular autoimune tipo 2 é caracterizada pela combinação da doença de Addison com patologia autoimune na tireoide e diabetes mellitus tipo 1. Em cerca de 15% dos casos, todos os três componentes estão presentes, sendo comum a diabetes mellitus surgir antes da doença de Addison, enquanto as tiroidites podem ocorrer antes, depois ou simultaneamente. Esta síndrome é pouco comum, apresentando uma incidência de aproximadamente 3 casos por cada 100.000 habitantes, e afeta predominantemente mulheres, com uma razão mulher/homem de cerca de 3:1. Sendo considerado raro o seu aparecimento na infância (Betterle *et al.*, 2003).

A Síndrome Poliglandular Autoimune (APS) tipo 3 caracteriza-se pela associação de tiroidites autoimunes com outras doenças autoimunes, excluindo a Doença de Addison Autoimune (AAD), além de outras condições inespecíficas como doenças do colágeno e vasculites. Já a APS tipo 4 consiste em combinações de endocrinopatias autoimunes que não se enquadram nas categorias APS tipo 1, 2 e 3 (Alves, 2014).

Durante a fase ativa da doença, há uma infiltração difusa das glândulas por células mononucleares, incluindo linfócitos, plasmócitos e macrófagos. Esse padrão é semelhante tanto na Doença de Addison Autoimune (AAD) isolada quanto na AAD associada a Síndromes Poliglandulares Autoimunes (APS). Em pacientes com APS tipo 1, foi observado um infiltrado mononuclear nas glândulas paratireoides, indicando que o processo autoimune órgão-específico é semelhante em várias manifestações dos diferentes tipos de APS, incluindo a AAD (Betterle C *et al.*, 2002).

Os mecanismos subjacentes à destruição do córtex suprarrenal ainda não são completamente compreendidos, incluindo a atuação dos componentes celulares e moleculares do infiltrado na iniciação e na perpetuação da autoimunidade. Sugere-se que esses mecanismos dependem de fatores genéticos, ambientais e endógenos (Bratland *et al.*, 2011).

Tanto a AAD isolada quanto a AAD no contexto de APS tipo 2 e tipo 4 estão associadas a polimorfismos de genes que afetam o sistema imunológico, incluindo genes HLA classe II, entre outros. Na APS tipo 1, as alterações no mecanismo de tolerância imunitária central, devido a mutações no gene AIRE, desempenham um papel importante (Kamradt T *et al.*, 2001).

Essas alterações genéticas são consideradas necessárias, mas não suficientes para o desenvolvimento da autoimunidade. Acredita-se que influências ambientais, como infecções, fármacos ou estresse, desempenhem um papel na ativação da autoimunidade. O desenvolvimento de autoimunidade múltipla pode estar ligado à partilha de epítomos entre agentes ambientais e antigénios comuns apresentados nos vários órgãos endócrinos. Outra hipótese sugere que a origem germinativa comum dos órgãos endócrinos pode resultar em antigénios comuns, ativando a resposta autoimune nos APS (Rottembourg *et al.*, 2010).

As células adrenocorticais desempenham não apenas um papel passivo na destruição autoimune, mas também uma função ativa no processo, uma vez que produzem citocinas como interleucinas (IL-1, IL-6, IL-18), fator de necrose tumoral (TNF- α) e a proteína induzível por interferon-10 (IP-10 ou CXCL-10) (Alves, 2014).

Os Receptores Toll-Like (TLRs) são cruciais para o sistema imunológico inato e estão expressos nas células adrenocorticais, influenciando a resposta ao estresse. A deficiência dos TLR 2 e 4 foi associada à falência suprarrenal (Rottembourg *et al.*, 2010).

Normalmente, o córtex suprarrenal interage com o sistema imunológico, por meio de macrófagos, células dendríticas e linfócitos locais. As células dendríticas locais

apresentam antígenos do órgão onde se encontram às células T nos gânglios linfáticos, podendo resultar na ativação de células T CD4+ e/ou TCD8+ auto-reativas na ausência do desenvolvimento adequado de tolerância imunitária central e periférica (Alves, 2014).

3.3.2 Avanços Terapêuticos

Para pessoas com Diabetes Mellitus tipo 1, caracterizada por uma deficiência na produção de insulina, a prioridade é iniciar, imediatamente, a reposição desse hormônio. O tratamento é fundamentado em cinco pilares: educação em diabetes, insulino terapia, monitoramento da glicemia, orientação nutricional e prática de atividade física. A insulino terapia inicial segue o esquema basal-bolus, envolvendo múltiplas doses de insulina. No contexto do tratamento fornecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS), a abordagem inicia-se com o uso de insulina NPH em combinação com insulina regular. Além disso, os pacientes têm direito a receber glicosímetro e tiras para a automonitorização da glicemia capilar (AMG) (CONITEC, 2019).

Reconhece-se a importância do controle glicêmico na prevenção de complicações graves e crônicas do diabetes mellitus. Novas tecnologias têm sido desenvolvidas para auxiliar nesse controle, demonstrando resultados positivos, como a redução da hemoglobina glicada (HbA1c) e do tempo em situações de hipoglicemia ou hiperglicemia, contribuindo efetivamente para a melhoria da qualidade de vida dos indivíduos (Souza, 2019).

O Sistema de Infusão Contínua de Insulina (SICI) surge como uma alternativa ao tratamento de múltiplas aplicações diárias de insulina (MDI), oferecendo diversas vantagens. Contudo, sua disponibilidade ainda é limitada no sistema público brasileiro, ao passo que, em outros países, o SICI é fornecido pelo Estado devido aos benefícios que proporciona (Silveira, 2016).

É evidente que eventos hipoglicêmicos graves representam complicações agudas cruciais a serem evitadas, devido aos sérios riscos que apresentam em um curto período para os pacientes diabéticos. Em um estudo, com a terapia MDI, 15 em 40 pacientes experienciaram esses eventos, comparados a 5 em 40 pacientes utilizando SICI. A frequência de eventos hipoglicêmicos diminuiu, e a porcentagem de pacientes com HbA1c inferior a 7,5% foi maior nos usuários da bomba de infusão, considerando que valores superiores a esse limiar estão associados a um maior risco de complicações

futuras. Assim, evidenciou-se a possibilidade de obter resultados superiores e, conseqüentemente, um controle glicêmico mais eficaz com o sistema de infusão de insulina (Ribeiro, 2016).

O tratamento da Tireoidite de Hashimoto concentra-se na correção do hipotireoidismo e é iniciado após a confirmação do diagnóstico da doença. A reposição hormonal, utilizando a forma sintética do hormônio T4, a Levotiroxina, é fundamental para reduzir os sintomas da doença e aprimorar a qualidade de vida dos pacientes (Roller *et al.*, 2023).

A reposição hormonal é realizada, por meio da monoterapia com Levotiroxina, e os pacientes são instruídos a tomar o medicamento em jejum, pela manhã, pelo menos 30 minutos antes da primeira refeição do dia, visto que a absorção do medicamento ocorre no intestino delgado e pode ser influenciada se tomado de maneira inadequada (Roller *et al.*, 2023).

Nos casos de hipotireoidismo subclínico (HSC), há uma associação com o aumento do risco cardiovascular em pacientes não tratados. Isso ocorre devido à regulação dos hormônios tireoidianos em alguns processos cardíacos. Portanto, mesmo na ausência de sintomas evidentes, é importante tratar essa forma da doença para prevenir outros riscos e evitar a progressão para a forma com sintomas clínicos (Aguilar *et al.*, 2023).

O tratamento da insuficiência adrenal primária visa corrigir a deficiência de glicocorticoide e mineralocorticoide. A prescrição de glicocorticoide e de fludrocortisona não se baseia em dados de ensaios clínicos randomizados com desfechos clínicos, mas sim em séries de casos de pacientes com a condição.

Embora não haja comparações diretas entre os diferentes regimes de reposição de glicocorticoides, no tratamento da insuficiência adrenal primária, é consenso entre especialistas que a posologia prática deve mimetizar o ritmo circadiano de secreção do cortisol para minimizar os efeitos adversos. No tratamento crônico, a prednisona ou a prednisolona são preferidas devido ao menor efeito mineralocorticoide e à menor incidência de miopatia em comparação com os glicocorticoides fluorados, como a dexametasona (Hunt *et al.*, 2000).

Além do cortisol e da aldosterona, a glândula adrenal produz andrógenos, principalmente, a de-hidro-hepiandrosterona (DHEA). Embora estudos de curta duração tenham mostrado resultados promissores na melhora da qualidade de vida com a suplementação de DHEA em pacientes com insuficiência adrenal, estudos mais extensos

e com maior número de participantes revelaram benefícios limitados, necessitando de mais pesquisas para justificar sua recomendação (Gurnell EM *et al.*, 2008).

4. Considerações Finais

As doenças autoimunes do sistema endócrino desafiam nossa compreensão e abordagem terapêutica. Essas condições, como a insuficiência adrenal primária e a tireoidite de Hashimoto refletem a intrincada interação entre o sistema imunológico e órgãos endócrinos cruciais. A busca por tratamentos eficazes é alicerçada na compreensão das bases genéticas e moleculares dessas patologias, destacando a importância da autoimunidade na doença de Addison e os marcadores como os anticorpos anti-21OH na tireoidite autoimune. Contudo, a falta de ensaios clínicos robustos e a necessidade de abordagens personalizadas para cada paciente evidenciam o terreno desafiador que enfrentamos.

Avanços no diagnóstico, como a identificação de marcadores imunológicos, tem promovido uma compreensão mais profunda das doenças autoimunes endócrinas. A síndrome poliglandular autoimune tipo 1, com suas manifestações multifacetadas, ilustra a complexidade desses distúrbios e a necessidade de uma visão holística na gestão clínica. A evolução das terapias, como a individualização dos regimes de reposição hormonal na doença de Addison, destaca a importância da personalização no tratamento dessas condições, minimizando os efeitos adversos e melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

Ao explorar a relação entre o sistema imunológico e as glândulas endócrinas, deparamo-nos com desafios terapêuticos e lacunas de conhecimento significativos. A busca por intervenções inovadoras, incluindo terapias celulares e modulação imunológica, reflete o empenho em transformar nossa compreensão em tratamentos eficazes. Em última análise, enfrentar as doenças autoimunes do sistema endócrino exigem uma abordagem interdisciplinar, combinando conhecimentos imunológicos, genéticos e clínicos para desvendar os intrincados mecanismos subjacentes e melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados.

5. Referências Bibliográficas

AGUIAR, *et al.* O tratamento do hipotireoidismo subclínico pode impactar no risco cardiovascular? Uma revisão narrativa de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v.6, n.4, p.15484–15492, 2023.

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: **Molecular Biology of the Cell**, ed 5, New York, Garland Science, v.36, n. 4, p. 317-318, 2008.

ALVES, Patrícia Marques. **Patogenia Imunogenética da Doença de Addison Auto-Imune: Uma Revisão**. 2012. 55 f. Mamografia (Mestrado) - Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, [S. l.], 2012.

BETTERLE C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R, Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. **Endocr Rev Impact Factor** v.23, p. 327-364, 2002.

Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). **Acta Biomed**, v.74, n.1, p. 9-33, 2003.

BEZBRADICA JS, Medzhitov R. Integration of cytokine and heterologous receptor signaling pathways. **Published correction appears in Nat Immunol**, v.10, n.4, p.333-339, 2009.

BILOUS, Rudy. **Handbook of Diabetes**. 4. ed. rev. [S. l.]: Wiley-Blackwell, v. 4, p.238, 2010.

BRATLAND E, Husebye ES Cellular immunity and immunopathology in autoimmune Addison's disease. **Mol Cell Endocrinol** v.336 n.2, p.180-190, 2011.

COCO G, Dal Pra C, Presotto F, Albergoni MP, Canova C, Pedini B, Zanchetta R, Chen S, Furmaniak J, Rees Smith B, Mantero F, Betterle C Estimated risk for developing autoimmune Addison's disease in patients with adrenal cortex autoantibodies. **J Clin Endocrinol Metab** v.91, p. 1637-1645, 2006.

DEVLIN, T. M. **Textbook of Biochemistry With Clinical Correlations**. Sixth Edition. Nova Jérсия, Wiley-Blackwell, v.52, n.10, p. 1976, 2006.

FALORNI A, Laureti S, Santeusano F Autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type II. **Endocrinol Metab Clin N Am** v.31, n.2, p.369-389, 2002.

FERNANDES, Nelma. **Alterações metabólicas no diabético**. 2013. 61 f. Mestre em Ciências Farmacêuticas (Mestrado) - Universidade Fernando Pessoa, [S. l.], 2013.

GALVIN, Everton Antônio, NAVARRO, Francisco e GREATTI, Vanessa Raquel. A



importância da prática do exercício físico para portadores de Diabetes Mellitus: uma revisão crítica. **SALUSVITA, Bauru**, v. 33, n. 2, p. 209-222, 2014.

GOLÇALVES, A. et al. Influência dos hormônios tireoidianos sobre o sistema cardiovascular, sistema muscular e a tolerância ao esforço: uma breve revisão. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia.**, v. 87, n. 3, p. e45-e47, set. 2006.

GURNELL EM, Hunt PJ, Curran SE, Conway CL, Pullenayegum EM, Huppert FA, et al. Long-term DHEA replacement in primary adrenal insufficiency: a randomized, controlled trial. **J Clin Endocrinol Metab.** v.93, n.2. p.400, 2008.

HALL, John E. *et al.* **Tratado de Fisiologia Médica.** 14. ed. rev. [S. l.]: Elsevier Editora Ltda, p.1173, 2021.

Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA, Richards C, Prevost AT, Wass JA, et al. Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial. **J Clin Endocrinol Metab.** v. 85, n.12 p. 6- 4650, 2000.

KUHNERT, L.R.B. **Tireoidite de Hashimoto, aspectos fundamentais e importância da diferenciação de métodos diagnósticos de espécies imunológicas e hormonais.** Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina). Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, 62p, 2013.

KUHNERT, Lia Rafaella Ballard. **Tireoidite de Hashimoto, Aspectos Fundamentais e Importância da Diferenciação de Métodos Diagnósticos de Espécies Imunológicas e Hormonais.** 2013. 62 f. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina (Graduação) - Universidade Federal Fluminense, [S. l.], 2013.

LASCAR N, Brown J, Pattison H, Barnett AH, Bailey CJ, Bellary S. Type 2 diabetes in adolescents and young adults. **Lancet Diabetes Endocrinol.**; v.6, n.1, p.69-80, 2018.

MOREIRA, Jôsimar Dornelas. **A Inter-relação entre Sistema Imuno-Neuro-Endócrino na Artrite Reumatóide.** 2010. 1 f. Monografia do Curso de Especialização Análises Clínicas e Toxicológicas (Especialização) - Universidade Federal de Minas Gerais, [S. l.], 2010.

MOURA, E.G.; MOURA, C.C.P. Regulação da síntese e secreção de tireotrofina. **Brasil Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 48, n. 1, p. 40-52, 2010.

Poretzky, L. Principles Of Diabetes Mellitus. 2ª Edição. Nova York, Springer
SILVA, Regina C. *et al.* Doença de Addison de Etiologia Auto-imune. **Arquivo Brasileiro de Endocrinol Metab**, [S. l.], v. 42, n. 2, p. 431-443, 17 out. 1998.

SIMÕES, H. F. Freitas *et al.* Doença Auto-imune da Tiróide e Doença de Addison numa População de Diabéticos Tipo 1. **Revista Portuguesa de Diabetes**, [S. l.], v. 6, n. 3, p. 100-104, 1 fev. 2001.



SOARES, D.V.; VAISMAN, M. Imunopatogenia da tireoidite de Hashimoto. Revista **Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v. 24, n. 4, p. 155-164, jul.-ago. 2001.

TIREOIDITE de Hashimoto: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 6, n. 6, p. 28823-28829, 20 nov. 2023.

WASS , John A.H. *et al.* **Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes**. 2. ed. rev. [S. l.]: OXFORD UNIVERSITY PRESS INC IMPORT, v.2, p.2160, 2011.