

REAÇÕES IMUNOLÓGICAS NAS DOENÇAS AUTOIMUNES: REVISÃO INTEGRATIVA DE MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

IMMUNE REACTIONS IN AUTOIMMUNE DISEASES: AN INTEGRATIVE REVIEW OF THE MAIN PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS AND THEIR CLINICAL IMPLICATIONS

REACCIONES INMUNITARIAS EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES: UNA REVISIÓN INTEGRADORA DE LOS PRINCIPALES MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS Y SUS IMPLICACIONES CLÍNICAS

Eike Loiola Guimarães Alencar¹
João Murat Arcoverde Batista Filho²
Laura Manuella Costa Machado³
Líniker Amarante Feitosa⁴
Zayra Maria Santos Lima⁵
Marina Uchôa Wall Barbosa de Carvalho⁶

RESUMO: Este artigo buscou discutir os principais mecanismos imunológicos envolvidos na origem e progressão das doenças autoimunes, enfatizando a importância de compreender como a resposta imune desregulada atua contra componentes do próprio organismo. A pesquisa fundamentou-se em uma revisão integrativa da literatura, composta por 28 artigos publicados entre 2020 e 2025, com o intuito de identificar padrões fisiopatológicos e suas implicações clínicas. O trabalho avaliou os processos de ativação de linfócitos T e B autorreativos, produção de autoanticorpos, falhas na imunorregulação e alterações no complexo principal de histocompatibilidade, com o objetivo de evidenciar como tais reações imunes contribuem para a diversidade clínica e a gravidade das doenças autoimunes. Identificaram-se padrões recorrentes entre os estudos analisados, como a presença persistente de autoanticorpos, deficiência funcional de células T reguladoras (Tregs) e polimorfismos associados a alelos do MHC. A análise interpretativa dos dados coletados permitiu compreender as interações entre os mecanismos moleculares e as manifestações clínicas observadas, reforçando a necessidade de uma abordagem individualizada no diagnóstico e tratamento. Ao final, o artigo destaca a relevância de integrar o conhecimento imunológico às estratégias terapêuticas, visando melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados por essas condições complexas.

3514

Palavras-chave: Doenças Autoimunes. Fatores Imunológicos. Histocompatibilidade.

¹Discente do Curso de Bacharelado em Medicina da Faculdade de Tecnologia de Teresina.

²Discente do Curso de Bacharelado em Medicina da Faculdade de Tecnologia de Teresina.

³Discente do Curso de Bacharelado em Medicina da Faculdade de Tecnologia de Teresina.

⁴Discente do Curso de Bacharelado em Medicina da Faculdade de Tecnologia de Teresina.

⁵Discente do Curso de Bacharelado em Medicina da Faculdade de Tecnologia de Teresina.

⁶ Doutorado em Imunologia Básica e Aplicada pela Universidade de São Paulo.

ABSTRACT: This article aimed to discuss the main immunological mechanisms involved in the origin and progression of autoimmune diseases, emphasizing the importance of understanding how a dysregulated immune response acts against the body's own components. The research was based on an integrative literature review composed of 28 articles published between 2020 and 2025, with the objective of identifying pathophysiological patterns and their clinical implications. The study evaluated the activation processes of autoreactive T and B lymphocytes, the production of autoantibodies, failures in immunoregulation, and alterations in the major histocompatibility complex (MHC), seeking to demonstrate how these immune responses contribute to the clinical diversity and severity of autoimmune conditions. Recurrent patterns were identified across the analyzed studies, such as the persistent presence of autoantibodies, functional deficiency of regulatory T cells (Tregs), and polymorphisms associated with MHC alleles. The interpretative analysis of the data enabled a better understanding of the interactions between molecular mechanisms and clinical manifestations, reinforcing the need for an individualized approach to diagnosis and treatment. In conclusion, the article highlights the relevance of integrating immunological knowledge into therapeutic strategies to improve the quality of life of patients affected by these complex conditions.

Keywords: Autoimmune Diseases. Immunological Factors. Histocompatibility.

RESUMEN: Este artículo buscó discutir los principales mecanismos inmunológicos implicados en el origen y la progresión de las enfermedades autoinmunes, destacando la importancia de comprender cómo una respuesta inmune desregulada actúa contra los propios componentes del organismo. La investigación se basó en una revisión integradora de la literatura, compuesta por 28 artículos publicados entre 2020 y 2025, con el objetivo de identificar patrones fisiopatológicos y sus implicaciones clínicas. El estudio evaluó los procesos de activación de linfocitos T y B autorreactivos, la producción de autoanticuerpos, fallos en la inmunorregulación y alteraciones en el complejo principal de histocompatibilidad (MHC), buscando demostrar cómo estas respuestas inmunes contribuyen a la diversidad clínica y a la gravedad de las enfermedades autoinmunes. Se identificaron patrones recurrentes en los estudios analizados, como la presencia persistente de autoanticuerpos, deficiencia funcional de células T reguladoras (Tregs) y polimorfismos asociados a alelos del MHC. El análisis interpretativo de los datos permitió comprender mejor las interacciones entre los mecanismos moleculares y las manifestaciones clínicas, reforzando la necesidad de un abordaje individualizado en el diagnóstico y el tratamiento. Finalmente, el artículo destaca la relevancia de integrar el conocimiento inmunológico en las estrategias terapéuticas para mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados por estas complejas condiciones.

3515

Palabras clave: Enfermedades Autoinmunes. Factores Inmunológicos. Histocompatibilidad.

INTRODUÇÃO

As doenças autoimunes constituem um grupo heterogêneo de distúrbios caracterizados pela perda da autotolerância imunológica, o que leva o sistema imune a atacar tecidos e órgãos do próprio organismo. Nesse contexto, o reconhecimento de antígenos próprios como alvos a serem eliminados resulta em processos inflamatórios crônicos que comprometem a integridade funcional de múltiplos sistemas corporais. Ademais, estima-se que essas patologias acometam

aproximadamente 5% da população mundial, afetando predominantemente indivíduos do sexo feminino, em idade reprodutiva (Simabukuro et al., 2022; Souza et al., 2022). Dentre as mais conhecidas estão o lúpus eritematoso sistêmico (LES), a artrite reumatoide (AR), a esclerose múltipla (EM), a hepatite autoimune (HAI), a esclerose sistêmica (ES) e a síndrome de Sjögren (SS), todas caracterizadas por mecanismos imunológicos complexos e multifatoriais.

Sob esse prisma, é imperioso compreender que o desenvolvimento das doenças autoimunes não se restringe à simples presença de autoanticorpos, mas também envolve a atuação sinérgica de células T autorreativas, células B disfuncionais e uma rede de citocinas pró-inflamatórias que perpetuam a resposta imune desregulada (Passos et al., 2023). Ainda que os mecanismos específicos variem entre as diferentes condições, a literatura aponta que alterações em vias de apresentação de antígenos por moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), falhas na deleção clonal de linfócitos autorreativos e anormalidades em populações reguladoras, como células T reguladoras (Tregs) e células B₁₀, estão intimamente ligadas à patogênese dessas doenças (Gu et al., 2019; Ishina et al., 2023).

Ainda que as doenças autoimunes compartilhem características imunopatológicas comuns, é notório que cada uma delas apresenta particularidades imunológicas que contribuem para sua expressão clínica e prognóstico. (Barsottini et al., 2023). Além disso, é importante destacar que as reações imunológicas nas doenças autoimunes não se limitam à produção de autoanticorpos. Conforme descrito por Abrantes et al. (2021), há envolvimento de múltiplos mecanismos imunológicos, incluindo a ativação de vias pró-inflamatórias, regulação defeituosa de citocinas, desbalanceamento entre células T auxiliares e T reguladoras, além da participação de mecanismos de apoptose e necroptose, que amplificam a resposta imune contra tecidos próprios. Esse conhecimento tem impulsionado o desenvolvimento de terapias imunobiológicas e imunomoduladoras, com destaque para o uso de agentes como rituximabe, tocilizumabe e micofenolato de mofetila, que visam interromper os circuitos imunopatológicos envolvidos (Dalakas, 2022; Dutra et al., 2024).

Outrossim, a evolução dos métodos diagnósticos, especialmente os que envolvem a detecção de autoanticorpos, tem permitido o diagnóstico mais precoce e preciso dessas enfermidades. Segundo Franco et al. (2025), a solicitação indiscriminada do exame de anticorpos antinucleares (AAN) por profissionais não especialistas reduz seu valor preditivo positivo, tornando imprescindível a capacitação dos profissionais para interpretação clínica adequada

desses marcadores. Portanto, o uso de biomarcadores imunológicos deve estar contextualizado ao quadro clínico, sob pena de gerar confusões diagnósticas e atrasos terapêuticos.

Dessa forma, observa-se que o aprofundamento do conhecimento sobre as reações imunológicas associadas às doenças autoimunes não apenas enriquece a compreensão de sua fisiopatologia, mas também contribui para o avanço das estratégias diagnósticas e terapêuticas. Nesse sentido, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica integrativa da literatura sobre as principais reações imunológicas envolvidas nas doenças autoimunes, com ênfase na análise crítica dos mecanismos imunopatológicos mais relevantes descritos na atualidade. Pretende-se, assim, consolidar os achados mais expressivos da literatura recente, de forma a contribuir para a compreensão integrada e atualizada da temática, além de fomentar o interesse científico sobre abordagens terapêuticas baseadas na imunorregulação.

MÉTODOS

Inicialmente, cumpre destacar que este trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa da literatura, metodologia amplamente reconhecida por permitir a síntese crítica de resultados de pesquisas empíricas diversas, tanto quantitativas quanto qualitativas, com o intuito de proporcionar uma compreensão mais abrangente e aprofundada sobre determinada temática. Nesse tipo de estudo, torna-se possível integrar dados oriundos de diferentes delineamentos metodológicos, o que potencializa a identificação de lacunas do conhecimento, a consolidação de evidências disponíveis e o direcionamento para futuras investigações científicas.

3517

Dessa maneira, este trabalho buscou responder à seguinte questão de pesquisa: “Quais são as principais reações imunológicas relacionadas às principais doenças autoimunes descritas na literatura científica atual?” Assim, o objetivo central da revisão consistiu em identificar, organizar e analisar criticamente os achados científicos mais relevantes acerca das respostas imunológicas envolvidas na fisiopatogenia e evolução clínica das doenças autoimunes. Para isso, estabeleceu-se um percurso metodológico cuidadosamente estruturado, garantindo a reprodutibilidade, a sistematização dos dados e a consistência dos resultados obtidos.

Com o intuito de assegurar a pertinência dos estudos selecionados à pergunta de pesquisa, foram previamente definidos os critérios de inclusão e exclusão que nortearam a triagem bibliográfica. Foram incluídos artigos científicos publicados no período de 2020 a 2025, abrangendo publicações redigidas nos idiomas português, inglês e espanhol, os quais deveriam

apresentar texto completo disponível para leitura gratuita e tratar de forma direta a temática relacionada às reações imunológicas associadas a doenças autoimunes. Além disso, não houve restrição quanto ao tipo de delineamento metodológico dos estudos incluídos, permitindo-se a incorporação de ensaios clínicos, estudos observacionais, revisões sistemáticas, revisões narrativas, relatos de caso e estudos experimentais *in vitro* ou *in vivo*, desde que guardassem relação direta com os mecanismos imunológicos de doenças autoimunes.

Por outro lado, foram excluídos do corpus analítico os artigos que se apresentavam duplicados nas plataformas consultadas, aqueles que exigiam pagamento para acesso integral ao conteúdo, bem como os estudos cujo foco principal divergisse do escopo desta revisão, a saber, os que tratavam de neoplasias, infecções, imunodeficiências primárias, terapias imunobiológicas sem enfoque na autoimunidade, entre outros. Cabe destacar que esse rigor na definição dos critérios de elegibilidade visou garantir a qualidade, a confiabilidade e a relevância dos achados compilados.

Para a busca sistematizada dos estudos, recorreu-se às seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE (via PubMed), SciELO e LILACS, consideradas de ampla abrangência e relevância na área das ciências da saúde. Para tanto, elaborou-se uma estratégia de busca estruturada a partir da combinação de descritores controlados e termos livres relacionados à temática. Entre os principais descritores utilizados destacaram-se: “Doenças Autoimunes”, “Doenças do Sistema Imunitário”, “Imunidade”, “Fatores Imunológicos”, “Antígenos de Histocompatibilidade” e “Histocompatibilidade”. Tais descritores foram combinados por meio do operador booleano AND, de modo a refinar os resultados e garantir a recuperação de artigos mais específicos.

3518

Como resultado dessa busca inicial, obteve-se um total de 9.043 artigos, distribuídos entre as bases consultadas da seguinte forma: SciELO (16), MEDLINE (8.831) e LILACS (196). Após a aplicação dos filtros anteriormente estabelecidos, restaram 139 artigos: 2 provenientes da SciELO, 135 da MEDLINE e 2 da LILACS. Em seguida, procedeu-se à leitura dinâmica dos títulos e resumos, o que permitiu a exclusão de artigos que não atendiam integralmente aos critérios de inclusão, culminando na seleção final de 28 artigos que compuseram o corpus documental deste estudo.

Após a triagem inicial, os 28 artigos selecionados foram submetidos a um processo de avaliação em duas etapas, a fim de garantir que todos atendessem de maneira rigorosa aos critérios de inclusão estabelecidos. Em um primeiro momento, realizou-se a leitura dos títulos

e dos resumos com o objetivo de identificar os estudos que abordavam diretamente os mecanismos imunológicos implicados nas doenças autoimunes. Nessa fase, foram descartados aqueles cujo foco estava centrado em áreas adjacentes, como imunoterapias antineoplásicas, imunodeficiências ou estudos genéticos desvinculados da resposta imunológica. Em seguida, os artigos que permaneceram foram lidos na íntegra, permitindo a verificação minuciosa da sua adequação ao tema da revisão e a extração sistemática das informações relevantes.

Paralelamente a isso, foi conduzido o processo de extração e organização dos dados dos artigos selecionados, o qual consistiu na criação de uma tabela síntese contendo os principais elementos metodológicos e conclusivos de cada estudo. Inicialmente, os artigos foram organizados em ordem alfabética pelo sobrenome do autor principal, respeitando-se as normas da ABNT para a citação dos nomes e o registro do ano de publicação. Em seguida, para cada artigo, foram incluídas colunas com os seguintes campos: tipo de estudo, principais achados relacionados aos resultados e à discussão, e principais conclusões extraídas pelos autores. Dessa forma, estruturou-se uma base padronizada de informações que facilitou a comparação entre os estudos e a identificação de convergências e divergências nos achados apresentados.

Ainda nesse contexto, a análise dos dados extraídos foi conduzida de forma mista, combinando abordagens qualitativas e quantitativas. Do ponto de vista quantitativo, foi realizada a contabilização da frequência com que determinadas doenças autoimunes foram abordadas, bem como a incidência dos principais mecanismos imunológicos discutidos nos estudos, como a produção de autoanticorpos, o papel das células T autorreativas, a participação de citocinas inflamatórias e a expressão aberrante de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC). Já na vertente qualitativa, adotou-se uma análise crítica e interpretativa dos achados, buscando-se compreender, por meio da leitura aprofundada, como os diferentes autores descreveram e explicaram as reações imunológicas envolvidas na gênese e progressão das doenças autoimunes.

3519

RESULTADOS

Ao longo da presente revisão integrativa, foram analisados ao todo 28 artigos científicos publicados entre os anos de 2020 e 2025, que atendiam integralmente aos critérios de inclusão estabelecidos para esta investigação. Em relação à tipologia metodológica dos estudos, observou-se uma predominância significativa de revisões narrativas ($n=12$; 42,8%), seguidas por estudos observacionais transversais ($n=6$; 21,4%), estudos retrospectivos ($n=5$; 17,8%), revisões

sistemáticas com ou sem meta-análise ($n=2$; 7,1%), estudos qualitativos descritivos ($n=1$; 3,5%), coortes retrospectivas ($n=1$; 3,5%) e relatos de caso ($n=1$; 3,5%). Portanto, destaca-se a ampla diversidade metodológica dos artigos incluídos, o que corrobora a capacidade da revisão integrativa em abarcar diferentes tipos de evidência, promovendo uma compreensão mais plural sobre os mecanismos imunológicos envolvidos nas doenças autoimunes (Passos et al., 2023; Fedrizzi et al., 2020).

MECANISMOS IMUNES HUMORAIS

No que diz respeito aos conteúdos abordados, foi possível identificar, de forma recorrente, a participação de respostas imunológicas específicas na fisiopatologia de diferentes doenças autoimunes. Primeiramente, destaca-se o papel dos autoanticorpos como marcadores imunológicos centrais na ativação da resposta autoimune. De acordo com Menezes et al. (2020), a detecção de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) por diferentes métodos diagnósticos apresenta alta concordância, sendo essencial para o diagnóstico de vasculites autoimunes. De maneira similar, Rostán et al. (2023) identificaram forte associação entre a presença de anticorpos anti-Ro52/60 e o diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico (LES) e síndrome de Sjögren, além de associações clínicas com nefropatia, manifestações musculares e fotossensibilidade.

3520

ATIVAÇÃO DE LINFÓCITOS T E B

Além disso, outro padrão observado foi o envolvimento de células T autorreativas e células B disfuncionais. Conforme discutido por Gu et al. (2019), pacientes com anemia aplásica apresentaram redução significativa na frequência de células B₁₀ e B₁₀pro, o que indica a falha nos mecanismos imunorregulatórios mediados por IL-10, favorecendo a perpetuação do dano imunológico. De maneira complementar, Ishina et al. (2023) demonstraram que modificações pós-traducionais de autoantígenos e a apresentação por moléculas de MHC classe II instáveis contribuem diretamente para a ativação de células T CD4⁺ autorreativas, aspecto também reforçado por Yang e Santamaria (2021), que classificaram as nanopartículas imunomoduladoras como ferramentas emergentes para reprogramar respostas imunes desreguladas.

ALTERAÇÕES NO COMPLEXO MHC

Ademais, a disfunção do sistema MHC e suas vias relacionadas foi outro achado comum. Arase (2021) evidenciou que alelos de risco do MHC classe II funcionam como chaperonas para proteínas mal conformadas, as quais, quando transportadas à superfície celular, tornam-se potenciais alvos do sistema imunológico, atuando como gatilhos para o início da autoimunidade. Paralelamente a isso, Jia, Zhao e Zhao (2021) descreveram que ligases de ubiquitina codificadas na região do MHC classe I, como TRIM26 e RNF39, desempenham papel crucial na modulação da imunidade inata e adaptativa, estando relacionadas a doenças como lúpus, artrite reumatoide e esclerose múltipla.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS

No que se refere ao sistema nervoso central e periférico, Barsottini et al. (2023) discutiram extensivamente as manifestações neurológicas associadas à síndrome de Sjögren, como ganglionopatias e mielite transversa, demonstrando que as reações imunológicas não se restringem a tecidos conjuntivos ou glândulas, mas podem comprometer estruturas encefálicas e periféricas com impacto funcional significativo. Ainda nesse campo, Simabukuro et al. (2022) reforçaram os avanços no diagnóstico das encefalites autoimunes, incluindo novos anticorpos neuronais, os quais têm ampliado a capacidade diagnóstica e a individualização do tratamento com base no perfil imunológico.

3521

IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Embora haja relativo consenso quanto aos mecanismos imunológicos mais recorrentes, algumas divergências importantes também foram observadas. Por exemplo, Motta et al. (2024) e Fedrizzi et al. (2020) relataram eficácia terapêutica do uso de prednisona e azatioprina na hepatite autoimune, mesmo na ausência de correlação entre autoanticorpos e resposta clínica, o que sugere que fatores imunológicos celulares podem ser mais relevantes do que os humorais em determinados casos. Do mesmo modo, Abrantes et al. (2021) apontaram que a compreensão dos efeitos adversos dos imunossupressores exige abordagem individualizada, pois os riscos infecciosos e as reações colaterais podem interferir na adesão e no sucesso terapêutico, especialmente em doenças neurológicas autoimunes.

Por fim, cumpre destacar que foram identificadas lacunas relevantes na literatura. Algumas condições autoimunes, como a síndrome poliglandular e a anemia aplásica, embora reconhecidas como doenças de base imunológica, ainda carecem de estudos robustos que investiguem de maneira aprofundada os seus mecanismos fisiopatológicos. Segundo Silva et al. (2024), o diagnóstico tardio da síndrome poliglandular autoimune tipo 2 em pediatria pode desencadear crises adrenais graves, reforçando a necessidade de maior vigilância clínica e de pesquisas específicas sobre a expressão imunológica dessa entidade rara.

TABELA 1. MECANISMOS IMUNOLÓGICOS RELACIONADOS ÀS DOENÇAS AUTOIMUNES				
MECANISMO	DESCRIÇÃO	DOENÇAS ASSOCIADAS	BIOMARCADOR ASSOCIADO	IMPLICAÇÃO TERAPÊUTICA
Produção De Autoanticorpos	Resposta humoral contra antígenos próprios, levando à formação de complexos imunes e inflamação tecidual.	Lúpus Eritematoso Sistêmico, Síndrome de Sjögren, Vasculites ANCA	ANA, anti-Ro/SSA, ANCA	Uso de imunossuppressores e imunobiológicos; acompanhamento com dosagem de autoanticorpos
Ativação De Linfócitos T Autorreativos	Reconhecimento de autoantígenos por células T CD4+ e CD8+, induzindo resposta inflamatória persistente.	Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla, Diabetes Tipo 1	CD4+, CD8+, IFN-γ, IL-17	Terapias-alvo contra IL-17, coestímulo CD28 ou células T específicas
Falhas Na Imunorregulação	Redução da atividade de células T reguladoras (Tregs), favorecendo ativação de clones autorreativos.	Anemia Aplásica, Doença de Graves	Tregs (FoxP3+), IL-10 baixa	Estímulo de Tregs com IL-2 de baixa dose ou imunoterapia tolerogênica
Alterações No Complexo Principal De Histocompatibilidade (MHC)	Presença de alelos de risco que afetam a apresentação de autoantígenos ao sistema imune.	Doenças Poliglandulares, Esclerose Sistêmica, Artrite Reumatoide	HLA-DR, HLA-DQ, polimorfismos MHC	Estratificação de risco genético e seleção de terapias baseadas em perfil HLA

Fonte: Tabela confeccionada pelos próprios autores.

A Tabela 1 apresenta uma síntese ampliada dos principais mecanismos imunológicos envolvidos nas doenças autoimunes, correlacionando-os com seus respectivos biomarcadores e implicações terapêuticas. Essa estrutura permite uma compreensão integrada entre fisiopatologia, diagnóstico e intervenção clínica. Inicialmente, destaca-se a produção de

autoanticorpos como um dos pilares do processo autoimune, sendo marcadores como ANA, anti-Ro e ANCA fundamentais para o diagnóstico e monitoramento de doenças como lúpus e vasculites. Em seguida, observa-se que a ativação persistente de linfócitos T autorreativos está associada a citocinas inflamatórias específicas, como IL-17 e IFN- γ , sugerindo alvos terapêuticos viáveis, especialmente com o advento de imunobiológicos seletivos. Já as falhas na imunorregulação, refletidas na redução de Tregs e baixos níveis de IL-10, indicam potencial para intervenções baseadas na indução de tolerância imunológica, como o uso de IL-2 em baixas doses. Por fim, as alterações no complexo principal de histocompatibilidade (MHC), com destaque para os alelos HLA-DR e HLA-DQ, oferecem não apenas substrato diagnóstico, mas também suporte à estratificação de risco e personalização terapêutica. Assim, a tabela evidencia o potencial translacional da imunologia na prática clínica, promovendo avanços no diagnóstico, prognóstico e manejo das doenças autoimunes.

TABELA 2. LISTA DE ARTIGOS UTILIZADOS PARA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA			
AUTOR(ES) E ANO	METODOLOGIA	RESULTADOS E DISCUSSÃO	CONCLUSÃO
ABRANTES, Fabiano Ferreira et al., 2021.	Revisão narrativa	O artigo aborda os principais imunossupressores e imunomoduladores utilizados em doenças neurológicas autoimunes, como esclerose múltipla, neuromielite óptica e ADEM. Discute os mecanismos de ação, efeitos adversos, riscos infecciosos e medidas profiláticas associadas a medicamentos como corticoides, azatioprina, micofenolato, ciclofosfamida e biológicos. Ressalta-se a importância do monitoramento laboratorial e da individualização terapêutica conforme o perfil do paciente e o tipo de imunoterapia indicada.	A compreensão detalhada das características e riscos dos imunossupressores e imunomoduladores é essencial para neurologistas que manejam doenças autoimunes. O planejamento terapêutico adequado reduz complicações e melhora o prognóstico.
ALMEIDA, Larissa Nogueira et al., 2022.	Revisão narrativa	O haplótipos do MHC influenciam a produção e patogenicidade de autoanticorpos IgG ao modularem as células T foliculares auxiliares (Tfh), incluindo seu perfil de citocinas e interações com células B. Em modelo murino de EBA, mesmo haplótipos não permissivos podem produzir autoanticorpos IgG, mas com menor capacidade inflamatória. As diferenças envolvem níveis de galactosilação e	Haplotipos do MHC influenciam qualitativamente as respostas imunes, não apenas pela presença de autoanticorpos, mas por sua patogenicidade. Compreender esses mecanismos pode aprimorar o diagnóstico e as terapias personalizadas em doenças autoimunes.

		sialilação do Fc das IgG, alterando seu potencial patogênico. Outros fatores como IL-10, IFN- γ , IL-21 e funcionalidade de Tfr e Treg também foram implicados.	
ARASE, Hisashi, 2021.	Revisão narrativa	Descobriu-se que alelos de risco de MHC classe II atuam como chaperonas, transportando proteínas mal conformadas para a superfície celular. Essas proteínas, complexadas com MHC-II, são reconhecidas como antígenos pelos linfócitos B e T, ativando respostas autoimunes. Exemplos incluem o complexo IgG-MHC-II em artrite reumatoide e o complexo β -glicoproteína I-MHC-II na síndrome do anticorpo antifosfolípide.	O transporte de proteínas mal conformadas por MHC-II pode ser um mecanismo-chave para a quebra da tolerância imune. Esses complexos podem representar alvos terapêuticos e diagnósticos em doenças autoimunes.
BARSOTTINI, Orlando Grazianni Povoas et al., 2023.	Revisão narrativa	O artigo discute as manifestações neurológicas da síndrome de Sjögren, com ênfase no envolvimento do sistema nervoso periférico e central. Ganglionopatias, neuropatias de fibras pequenas e disfunção autonômica são frequentes. No SNC, destacam-se mielite transversa, neurite óptica e encefalopatia, podendo mimetizar esclerose múltipla. Evidencia-se a importância de diagnóstico precoce, biópsia de glândula salivar e imagem para identificação das manifestações neurológicas.	As manifestações neurológicas na SS são frequentes e subdiagnosticadas. A compreensão de seus padrões clínicos e uso de exames complementares são essenciais para abordagem precoce e eficaz.
CRUZ, Mariana et al., 2020.	Estudo observacional retrospectivo descritivo	Análise de 62 pacientes com doenças autoimunes mostrou predominância do lúpus eritematoso sistêmico (32%) e artrite reumatoide (21%). Foram observadas manifestações clínicas variadas, como acometimento cutâneo, articular, renal e hematológico. A maioria dos pacientes com LES recebeu hidroxicloroquina, imunossuppressores e, em alguns casos, biológicos. Doenças menos comuns, como síndrome de Sjögren, esclerose sistêmica e vasculites, também foram descritas.	Unidades especializadas são fundamentais para o diagnóstico precoce e manejo eficaz das doenças autoimunes sistêmicas, sendo o LES e a AR as mais prevalentes neste serviço.
DALAKAS, Marinos C., 2022.	Revisão narrativa	As doenças neurológicas autoimunes mediadas por IgG4 (IgG4-ND) diferem	O rituximabe é altamente eficaz para IgG4-ND por atingir células produtoras

		funcionalmente das mediadas por IgG1, com menor resposta ao IVIg e melhor resposta a terapias anti-células B, como rituximabe. IgG4 atua bloqueando interações proteicas, não ativando complemento nem receptores Fc, ao contrário da IgG1. Doenças abordadas incluem miastenia anti-MuSK, CIDP com anticorpos nodais/paranodais, encefalite autoimune anti-LGI1/CASPR2, síndrome de Morvan, neuromiotonia e distúrbio anti-IgLON5.	de IgG4. IgG4 não responde bem ao IVIg, dada sua natureza não inflamatória e propriedades únicas. Os títulos de anticorpos IgG4 podem servir como biomarcadores promissores para atividade da doença.
DUTRA, Livia Almeida et al., 2024.	Estudo transversal com método Delphi	O consenso brasileiro propôs diretrizes diagnósticas e terapêuticas para encefalites autoimunes (EAIs) em adultos e crianças, com foco em anticorpos contra antígenos neuronais. Definiram-se critérios diagnósticos específicos, escalas de avaliação funcional, e condutas terapêuticas em três linhas: metilprednisolona + IVIG/plasmaférese (1ª linha), rituximabe/ciclofosfamida (2ª linha), e tocilizumabe/bortezomibe (3ª linha).	O estudo fornece um guia nacional consensual para diagnóstico e tratamento das EAIs, padronizando condutas e promovendo melhor manejo clínico no Brasil.
FEDRIZZI, Renata S. et al., 2020.	Estudo de coorte retrospectivo	Analizou 40 pacientes com hepatite autoimune (HAI) atendidos no Sul do Brasil. A maioria era do sexo feminino (75%), com média de idade de 44 anos. A apresentação clínica incluiu hepatite aguda (35%) e cirrose (37,5%). O tratamento com prednisona e azatioprina foi eficaz em 85,7% dos casos. A resposta não se correlacionou com autoanticorpos ou achados histológicos. Histologicamente, 78% apresentavam atividade A2 ou A3 e 35% cirrose no início.	A HAI apresentou perfil semelhante ao descrito na literatura internacional. O tratamento foi eficaz, embora não tenham sido encontrados preditores clínicos ou laboratoriais de resposta terapêutica.
FRANCO, Micaela et al., 2025.	Estudo observacional, transversal, retrospectivo	Foram analisadas 715 solicitações de AAN, com 55% de positividade. O título dos AAN se correlacionou com a presença de doença autoimune e com a presença de autoanticorpos específicos. O padrão AC-4,5 foi o mais frequente. Notou-se uso inadequado da solicitação de AAN em serviços não especializados,	Reforça-se a importância da capacitação de profissionais e do uso adequado da solicitação de AAN, associada à interpretação contextualizada, para melhorar a qualidade assistencial e a eficiência diagnóstica em doenças autoimunes sistêmicas.

		comprometendo seu valor preditivo positivo.	
GERMANO, Jaqueline L. et al., 2021.	Revisão sistemática com meta-análise	Incluídos 27 estudos populacionais sobre prevalência de artrite reumatoide na América do Sul, com prevalência agrupada de 0,48%. Houve variação regional significativa: maior prevalência entre indígenas (1,45%) e em estudos com metodologia COPCORD (1,07%). Brasil e Colômbia apresentaram as menores taxas (0,22% e 0,24%, respectivamente).	A artrite reumatoide possui prevalência relevante na América do Sul, especialmente entre indígenas. Diferenças metodológicas influenciam estimativas e devem ser consideradas em políticas de saúde.
GRAÑA, Diego et al., 2021.	Estudo observacional, retrospectivo	Foram incluídos 20 pacientes com esclerose sistêmica, a maioria mulheres e com idade média de 64 anos. A principal indicação para imunossupressores foi o comprometimento respiratório. A indução com mofetilato de mofetil (MMF) predominou, com resposta favorável nas provas de função pulmonar (CVF e DLCO). Discussão ressalta efetividade de MMF e CFM para indução e manutenção, além de desafios relacionados à variabilidade clínica da ES.	O uso de imunossupressores mostrou resposta terapêutica positiva, especialmente em pacientes com comprometimento respiratório. A escolha precoce e individualizada da terapia é essencial.
GU, Lihua et al., 2019.	Estudo observacional analítico com controle saudável	Foram analisados 38 pacientes com anemia aplásica (14 SAA e 24 NSAA) e 20 controles saudáveis. A frequência de células Bio e Biopro foi significativamente menor em pacientes, especialmente em SAA. Essas células apresentaram correlação negativa com contagens de neutrófilos, plaquetas e reticulócitos. O estudo sugere que a deficiência de Bio pode estar implicada na patogênese e gravidade da doença.	A baixa proporção de células Bio e Biopro pode contribuir para a fisiopatologia da anemia aplásica. Os achados oferecem novos insights para terapias imunológicas futuras.
HÄNGGI, Pascal et al., 2022.	Estudo retrospectivo com revisão sistemática de literatura	Incluiu 50 estudos com 410 pacientes com neuropatia anti-MAG. 80% dos estudos confirmaram associação entre redução relativa dos títulos de anticorpos anti-MAG IgM e melhora clínica. Resposta terapêutica positiva associou-se a redução $\geq 50\%$ dos títulos. Pacientes que não responderam apresentaram pouca ou nenhuma redução. A idade mais jovem correlacionou-se	Reduções sustentadas $\geq 50\%$ nos títulos de anticorpos anti-MAG IgM ou nos níveis de paraproteína são bons biomarcadores de resposta terapêutica. Esses marcadores podem guiar decisões clínicas durante o tratamento da neuropatia anti-MAG.

		com melhor resposta, enquanto a duração da neuropatia não influenciou significativamente.	
ISHINA, Irina A. et al., 2023.	Revisão narrativa	A apresentação de autoantígenos por MHC-II pode contribuir para a emergência de células T autorreativas. Fatores como modificação pós-traducional de antígenos, escape da edição por HLA-DM e mimetismo molecular influenciam essa ativação. A instabilidade dos complexos pMHC de baixa afinidade permite que células T não negativamente selecionadas no timo sejam ativadas na periferia.	A compreensão dos mecanismos de apresentação de autoantígenos pelo MHC-II pode levar à identificação de alvos terapêuticos e estratégias de prevenção para doenças autoimunes associadas à ativação de células T CD4+ autorreativas.
JANG, Dan-in et al., 2021.	Revisão narrativa	O TNF- α desempenha papel central na inflamação crônica em doenças autoimunes como artrite reumatoide, psoríase e DII. A sinalização via TNFR ₁ e TNFR ₂ resulta em ativação de vias pró-inflamatórias e apoptóticas. Terapias com inibidores de TNF- α como infliximabe, adalimumabe e etanercepte têm sido eficazes, mas novas abordagens buscam maior especificidade, menor toxicidade e ativação reversa.	A inibição do TNF- α revolucionou o tratamento das doenças autoimunes. No entanto, há necessidade de terapias mais direcionadas e menos imunossupressoras para melhorar a resposta e reduzir os efeitos adversos.
JIA, Xiuzhi; ZHAO, Chunyuan; ZHAO, Wei, 2021.	Revisão narrativa	Ligases de ubiquitina E3 codificadas na região do MHC classe I, como TRIM26, TRIM38, TRIM31 e RNF39, desempenham papéis centrais na modulação da imunidade inata. Atuam regulando receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), sinalização de NF- κ B e produção de IFNs. Essas proteínas estão associadas a diversas doenças autoimunes, como lúpus, artrite reumatoide, esclerose múltipla e psoríase.	Ligases E3 da região do MHC-I são reguladores críticos da imunidade antiviral e autoimunidade. Compreender seus mecanismos pode levar ao desenvolvimento de novos alvos terapêuticos para doenças inflamatórias e autoimunes.
LINZMEYER, Gustavo Felício Alexandroni et al., 2020.	Estudo transversal	Entre 281 pacientes com LES, 30,2% apresentaram ao menos outra doença autoimune, sendo as mais comuns a tireoidite de Hashimoto e a síndrome de Sjögren. A deficiência de IgA foi encontrada em 6% dos pacientes, mas não apresentou associação significativa com o aumento da frequência de doenças autoimunes associadas.	Há alta prevalência de doenças autoimunes associadas em pacientes com LES. A deficiência de IgA não influencia significativamente na associação de outras doenças autoimunes nessa população.

MARTÍNEZ METHOL, María Soledad et al., 2024.	Revisão narrativa	A deficiência de vitamina B12 pode decorrer de gastrite autoimune ou anemia perniciosa, sendo essencial a distinção etiológica para evitar sequelas neurológicas irreversíveis. Foram discutidos biomarcadores laboratoriais como HoloTC, ácido metilmalônico e homocisteína, e mecanismos imunológicos relacionados à destruição de células parietais e deficiência do fator intrínseco.	O diagnóstico precoce e o uso combinado de biomarcadores são fundamentais no manejo da deficiência de cobalamina em doenças autoimunes, visando prevenir danos neurológicos e garantir intervenção adequada.
MARTÍNEZ TÉLLEZ, Goitybell et al., 2024.	Estudo transversal de casos e controles	Ambos os imunensaio avaliados mostraram valor diagnóstico semelhante para SAF, com sensibilidade e especificidade equilibradas. A presença de anticorpos anti-Card/β2GPI em títulos ≥40 U/mL foi mais frequente em pacientes com SAF primário, podendo diferenciá-los de pacientes com LES ou AR com manifestações vasculares ou obstétricas.	Os imunensaio testados apresentam desempenho semelhante no diagnóstico do SAF. A identificação de anticorpos em títulos elevados é útil para diferenciar SAF primário de outras doenças autoimunes com manifestações clínicas similares.
MENEZES, Julia Miranda et al., 2020.	Estudo observacional comparativo	Entre 227 amostras, a concordância entre os testes ELISA e imunofluorescência indireta (IFI) foi de 96,5%, com Kappa de 0,70. A sensibilidade do ELISA foi de 62% e especificidade de 99%. O IFI apresentou maior sensibilidade, identificando padrões de anticorpos não detectados pelo ELISA, especialmente nos casos atípicos. ELISA identificou casos relevantes não reagentes no IFI.	O uso combinado de ELISA e IFI é recomendado, pois aumenta a sensibilidade e especificidade diagnóstica dos anticorpos ANCA, principalmente no diagnóstico diferencial das vasculites sistêmicas.
MOTTA, Estela et al., 2024.	Estudo retrospectivo longitudinal	Foram analisados 44 pacientes com hepatite autoimune (HAI); 91% eram mulheres e a apresentação clínica mais comum foi hepatite aguda. A maioria dos casos era HAI tipo I, com 50% mostrando hepatite de interface e 35% apresentando cirrose. Doenças autoimunes associadas foram comuns.	A HAI apresenta alta prevalência entre mulheres e frequentemente se manifesta de forma aguda, demandando diagnóstico precoce e manejo imunossupressor eficaz.
PASSOS, Giordani Rodrigues dos et al., 2023.	Revisão narrativa	A medicina de precisão tem redefinido a neuroimunologia ao incorporar biomarcadores e terapias direcionadas em condições como EM, NMOSD, MOGAD e encefalites autoimunes. Discute avanços em subtipagem de doenças, uso de anticorpos monoclonais, imunoterapias celulares e desafios	A integração de dados biológicos e clínicos amplia a precisão diagnóstica e terapêutica em doenças neuroimunológicas, promovendo cuidados personalizados, embora com desafios de equidade.

		de acesso a novas tecnologias. Aponta para uso de marcadores como sNfL e GFAP na monitorização da atividade.	
ROSTÁN, Sofía et al., 2023.	Estudo descritivo, observacional, transversal	Em 70 pacientes positivos para anticorpos anti-Ro52/60, 93% apresentaram manifestações clínicas, como xerostomia, xeroftalmia, fotossensibilidade e nefropatia. As doenças mais frequentes foram SS (41%) e LES (41%). Houve correlação significativa entre positividade de Ro60 e LES, e de Ro52/60 com manifestações musculares e nefropatia.	A presença de anti-Ro52/60 está fortemente associada a doenças autoimunes, com valor diagnóstico e prognóstico. Conhecer suas associações ajuda a prever o fenótipo clínico.
SILVA, Mariana Vieira et al., 2024.	Relato de caso	Relato de adolescente com síndrome poliglandular autoimune tipo 2 (PAS-2), manifestada por hipotireoidismo e insuficiência adrenal. O uso de levotiroxina precipitou crise adrenal. O diagnóstico foi confirmado por anticorpos antiadrenais e antitireoidianos. Houve melhora clínica com hidrocortisona, fludrocortisona e levotiroxina. Discussão aborda importância do diagnóstico precoce e associações autoimunes.	A PAS-2 é uma condição rara em pediatria, exigindo alta suspeição clínica. O reconhecimento precoce e tratamento adequado são fundamentais para evitar desfechos graves como a crise adrenal.
SIMABUKURO, Mateus Mistieri et al., 2022.	Revisão crítica de literatura	O artigo revisa os principais avanços nas encefalites autoimunes, incluindo novos anticorpos neuronais, critérios diagnósticos e desafios relacionados à diferenciação com outras etiologias. Destaca a evolução dos conceitos de encefalite límbica, síndromes paraneoplásicas e anticorpos de alto risco associados ao câncer. Ressalta a importância de reconhecimento precoce e imunoterapia específica.	Apesar da complexidade diagnóstica, o reconhecimento precoce das encefalites autoimunes e o uso de imunoterapia direcionada podem levar à recuperação significativa em muitos casos.
SOUZA, Rebeca Rosa de et al., 2022.	Estudo qualitativo descritivo	A partir de entrevistas com 26 pessoas com lúpus, emergiram três categorias temáticas: sofrimento no diagnóstico, estratégias de autocuidado e adesão terapêutica. O impacto emocional é significativo, principalmente devido ao desconhecimento social da doença, mas o tempo favorece a adaptação e a ressignificação da vida.	É essencial ampliar a divulgação sobre o lúpus para reduzir o estigma e melhorar a qualidade de vida, fortalecendo a adesão ao tratamento e o apoio social.

VASCONCELOS, Pedro de et al., 2021.	Estudo retrospectivo observacional	Foram analisados 60.741 exames histológicos, dos quais 11.873 eram doenças cutâneas não tumorais. As mais frequentes foram eritemas tóxicos, dermatoses espongiosamente e infecciosas. Observou-se aumento significativo no número de exames ao longo do tempo, refletindo maior demanda e especialização diagnóstica.	O laboratório de histopatologia demonstrou papel essencial no diagnóstico de dermatoses não tumorais, com destaque para o crescimento da casuística e da complexidade dos casos analisados.
YANG, Yang; SANTAMARIA, Pere, 2021.	Revisão narrativa	Nanomedicinas evoluíram de simples transportadores de drogas para indutores de imunorregulação. Dividem-se em quatro categorias conforme o mecanismo de ação: entrega dirigida de imunossuppressores, indução de ambientes imunológicos tolerogênicos, tolerância específica a autoantígenos e indução de redes regulatórias celulares. Nanopartículas como PLGA e lipossomos foram estudadas em modelos de artrite, colite, lúpus e uveíte, mostrando retenção seletiva, liberação prolongada e supressão inflamatória localizada.	Nanomedicinas representam uma abordagem promissora no tratamento de doenças autoimunes, permitindo intervenções específicas, com menor toxicidade e maior eficácia imunológica. A engenharia racional dessas partículas poderá redefinir o futuro da terapia autoimune.

Fonte: Tabela confeccionada pelos próprios autores.

3530

DISCUSSÃO

PANORAMA IMUNOPATOLÓGICO

Inicialmente, observa-se que os achados desta revisão integrativa corroboram de maneira ampla o entendimento já consolidado na literatura de que as doenças autoimunes resultam de uma interação multifatorial complexa, envolvendo predisposição genética, falhas na tolerância imunológica e ativação exacerbada de componentes da imunidade adaptativa. Conforme descrito por Dalakas (2021), o processo autoimune frequentemente é sustentado por mecanismos imunológicos redundantes, como a geração de autoanticorpos e a ativação de células T autorreativas, o que dificulta intervenções terapêuticas específicas.

Ademais, destaca-se que a maioria dos estudos analisados apontou padrões imunopatológicos consistentes entre diferentes doenças, mesmo em grupos clínicos diversos. Por exemplo, Hänggi et al. (2021) e Yang e Santamaria (2021) descrevem que tanto neuropatias

autoimunes quanto lúpus compartilham fenômenos como a quebra da tolerância periférica, a persistência de antígenos modificados e a resposta inflamatória sustentada por citocinas pró-inflamatórias. Assim, os dados indicam que, apesar da heterogeneidade clínica, há convergência fisiopatológica, o que pode favorecer abordagens terapêuticas mais amplas, especialmente aquelas baseadas em imunobiológicos de ação seletiva.

MECANISMOS IMUNES HUMORAIS

Conforme evidenciado na seção de resultados, a produção de autoanticorpos foi um dos mecanismos mais frequentemente relatados nos estudos incluídos, configurando um marcador imunológico de alta relevância para o diagnóstico e, em alguns casos, para o monitoramento da atividade da doença. De acordo com Menezes et al. (2020), a presença de anticorpos ANCA é altamente específica para vasculites, enquanto Rostán et al. (2023) relacionaram autoanticorpos anti-Ro52/60 à gravidade das manifestações sistêmicas no lúpus eritematoso e na síndrome de Sjögren.

Contudo, embora a literatura reconheça a importância dos autoanticorpos, é necessário destacar que há controvérsias quanto à sua real função patogênica. Alguns autores, como Jang et al. (2021), argumentam que tais moléculas podem ser mais representativas de um desfecho da ativação imunológica do que agentes causais diretos da lesão tecidual. Essa ambiguidade reforça a necessidade de estudos funcionais que discriminem os efeitos diretos e indiretos dos autoanticorpos, bem como sua relação temporal com a fase clínica da doença.

3531

ATIVACÃO DE LINFÓCITOS T E B

Outro aspecto amplamente destacado na literatura refere-se à ativação disfuncional de linfócitos T e B. Segundo Ishina et al. (2023), a apresentação de autoantígenos por moléculas MHC classe II instáveis desencadeia a proliferação de células T CD4⁺ autorreativas, que, por sua vez, induzem a maturação de células B e a produção de anticorpos patogênicos. Além disso, Gu et al. (2019) identificaram que a redução de subpopulações B reguladoras (B₁₀) compromete a modulação anti-inflamatória da resposta imune, favorecendo um ambiente de perpetuação autoimune.

Notadamente, esse ciclo de ativação mútua entre T e B é mantido por citocinas como IL-6, TNF- α e IL-21, que amplificam a resposta inflamatória. No entanto, cabe destacar que a magnitude dessa ativação varia de acordo com a doença. Por exemplo, em estudos sobre

esclerose múltipla (Arase, 2021; Jia et al., 2021), observou-se maior contribuição das células T no dano axonal, enquanto em doenças como a artrite reumatoide, a hiperatividade de células B e a formação de centros germinativos ectópicos parecem predominar (Nogueira Almeida et al., 2022).

ALTERAÇÕES NO COMPLEXO MHC

Adicionalmente, a análise dos artigos reforça a importância dos polimorfismos no complexo principal de histocompatibilidade como predisponentes chave na autoimunidade. Estudos como os de Ishina et al. (2023) e Nogueira Almeida et al. (2022) evidenciaram a associação entre haplótipos específicos do MHC e a propensão ao desenvolvimento de autoanticorpos patogênicos, como também padrões distintos de glicosilação de imunoglobulinas. De modo semelhante, Arase (2021) propôs que certos alelos do MHC classe II funcionam como chaperonas imunológicas, facilitando a apresentação de autoantígenos instáveis que, sob condições fisiológicas, não seriam reconhecidos como ameaças pelo sistema imune.

Porém, embora essa associação genética seja robusta, alguns estudos alertam para sua limitação como ferramenta isolada de predição. Isso porque nem todos os indivíduos portadores desses alelos desenvolvem a doença, indicando que a expressão clínica depende também de fatores epigenéticos e ambientais, como infecções virais e disbiose intestinal (Yang e Santamaria, 2021). Assim, a susceptibilidade genética deve ser compreendida como um elemento de risco modulável, e não como um determinante absoluto.

3532

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS

Dando continuidade à análise dos achados, observa-se que a expressão clínica das doenças autoimunes, embora heterogênea, reflete diretamente os mecanismos imunopatológicos descritos. Como discutido por Barsottini et al. (2023), manifestações neurológicas associadas à síndrome de Sjögren, como neuropatias periféricas, ganglionopatias sensoriais e mielite transversa, evidenciam que a desregulação imune pode ultrapassar os tecidos-alvo clássicos, atingindo estruturas do sistema nervoso central e periférico. Tal aspecto é reforçado por Simabukuro et al. (2022), que destacam o papel dos anticorpos anti-receptor NMDA e LGI1 no desenvolvimento de encefalites autoimunes, cuja apresentação clínica é frequentemente confundida com quadros psiquiátricos primários.

Além disso, Fedrizzi et al. (2020) e Motta et al. (2024) apontam para manifestações hepáticas significativas, como a hepatite autoimune, que cursa com inflamação crônica mediada por linfócitos T e infiltração portal, mesmo na ausência de autoanticorpos sorológicos, o que reforça a importância da avaliação clínica e histológica para o diagnóstico definitivo.

IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Com base nas evidências reunidas, torna-se evidente que a compreensão dos mecanismos imunológicos permite um direcionamento mais racional da terapêutica. No entanto, ainda que os imunossuppressores clássicos como corticoides, azatioprina e metotrexato mantenham papel central, diversos autores defendem a incorporação de terapias-alvo. De acordo com Jang et al. (2021), os inibidores de TNF- α têm demonstrado eficácia especialmente na artrite reumatoide e na doença de Crohn, embora possam ser ineficazes ou até deletérios em doenças como a esclerose múltipla. Essa observação reforça a importância do conhecimento profundo sobre o perfil citocínico de cada doença para a escolha adequada da terapêutica.

Outrossim, Dalakas (2021) demonstrou que em neuropatias mediadas por IgG₄, os efeitos dos imunobiológicos diferem substancialmente dos observados em doenças mediadas por IgG₁ ou IgG₃, uma vez que os anticorpos IgG₄ não ativam complemento, tornando terapias como IVIg inefetivas. Nesse cenário, o uso de anti-CD20 (rituximabe) pode ser mais benéfico, evidenciando a necessidade de adaptar a terapêutica ao subtipo imunológico da doença.

3533

REFLEXÕES CRÍTICAS

Apesar da consistência de muitos achados, é importante ressaltar que a literatura sobre autoimunidade ainda apresenta controvérsias importantes. Primeiramente, como mencionado por Yang e Santamaria (2021), ainda não há consenso se os autoanticorpos têm papel causal direto ou se são meros subprodutos da disfunção imunológica. Embora em algumas doenças, como lúpus, sua presença esteja fortemente correlacionada com atividade inflamatória, em outras, como a anemia aplásica, a ausência de autoanticorpos não exclui o diagnóstico, apontando para um modelo multifatorial de ativação imunológica.

Adicionalmente, alguns estudos destacaram a dificuldade de estabelecer a eficácia real dos imunobiológicos a longo prazo. Abrantes et al. (2021) alertam para o risco de eventos adversos graves, como infecções oportunistas e reativação de tuberculose, especialmente em pacientes imunocomprometidos. Soma-se a isso o fato de que muitos estudos clínicos sobre

imunobiológicos são patrocinados pela indústria farmacêutica, o que pode introduzir vieses de publicação e limitar a generalização dos resultados.

Do ponto de vista metodológico, é importante reconhecer que os estudos incluídos na presente revisão apresentam diferentes níveis de evidência, com predominância de estudos observacionais e revisões narrativas. Ainda que essa diversidade amplie a abrangência da discussão, ela também impõe limites quanto à força das conclusões. Faltam, por exemplo, ensaios clínicos randomizados que comparem estratégias terapêuticas baseadas em perfil imunológico, o que limita a tradução prática de alguns achados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As doenças autoimunes representam um grupo complexo e multifatorial de enfermidades, cuja gênese está intrinsecamente associada à ruptura da autotolerância imunológica. Nesse contexto, as reações imunológicas envolvidas nesse processo revelam ampla diversidade, com destaque para a produção de autoanticorpos, a ativação aberrante de linfócitos T e B, a deficiência de células T reguladoras, a desregulação de citocinas inflamatórias e as alterações na apresentação antigênica por moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC). Tais mecanismos, embora compartilhados por distintas condições autoimunes, manifestam-se de forma singular em cada entidade clínica, demandando uma compreensão individualizada de seus perfis imunopatológicos.

3534

Além disso, essa individualização revelou-se essencial não apenas para o diagnóstico preciso, mas também para a escolha terapêutica mais adequada, conforme demonstrado por diversos estudos analisados nesta revisão. As manifestações clínicas multissistêmicas e, muitas vezes, sobrepostas entre doenças distintas reforçam a necessidade de abordagens clínicas integradas, centradas no paciente e baseadas em marcadores imunológicos específicos. Destaca-se, nesse cenário, a crescente relevância da análise de subtipos de imunoglobulinas, dos perfis de citocinas e da expressão diferencial de antígenos HLA como guias terapêuticos promissores.

Paralelamente, os avanços recentes na caracterização de biomarcadores imunológicos, no desenvolvimento de imunobiológicos direcionados e na compreensão dos mecanismos moleculares da autoimunidade demonstram grande potencial para transformar o manejo clínico. Entre os mecanismos mais promissores como alvos terapêuticos destacam-se a

modulação das células T reguladoras (Tregs), a inibição seletiva de vias de coestimulação (como CD28-CD80/86) e o bloqueio de citocinas-chave como IL-6 e TNF- α . Contudo, persistem lacunas substanciais, sobretudo no que tange aos mecanismos patogênicos de doenças raras, ao papel funcional dos autoanticorpos em algumas condições, e à heterogeneidade da resposta aos imunobiológicos, exigindo maior investimento em estudos multicêntricos, translacionais e ensaios clínicos randomizados.

Dessa forma, esta revisão contribui de modo relevante para o campo da imunopatologia ao sistematizar o conhecimento atual sobre as reações imunológicas nas principais doenças autoimunes, evidenciando não apenas seus fundamentos, mas também suas implicações clínicas e terapêuticas. Ao reunir achados recentes da literatura, este trabalho oferece subsídios importantes para a formação médica, para a prática clínica baseada em evidências e para o delineamento de futuras pesquisas, especialmente aquelas voltadas à medicina personalizada, à prevenção de complicações e ao tratamento precoce dessas condições. Destarte, reforça-se a imunologia como base estruturante para o entendimento das doenças autoimunes e como eixo estratégico para a inovação terapêutica e o cuidado centrado em saúde.

REFERÊNCIAS

3535

1. ABRANTES, F. F. et al.. Immunosuppressors and immunomodulators in Neurology - Part I: a guide for management of patients under immunotherapy. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 79, n. 11, p. 1012-1025, nov. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2020-0593>
2. ALMEIDA, Larissa Nogueira et al. MHC haplotype and B cell autoimmunity: correlation with pathogenic IgG autoantibody subclasses and Fc glycosylation patterns. *European Journal of Immunology*, v. 52, n. 2, p. 197-203, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/eji.202149279>.
3. ARASE, Hisashi. The major histocompatibility complex: new insights from old molecules into the pathogenesis of autoimmunity. *International Immunology*, v. 33, n. 12, p. 641-645, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxab079>.
4. BARSOTTINI, O. G. P. et al.. Sjogren's syndrome: a neurological perspective. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 81, n. 12, p. 1077-1083, dez. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0043-1777105>
5. CRUZ, Mariana et al. Unidad de enfermedades autoinmunes: experiencia de un centro. *Rev. Urug. Med. Int.*, Montevideo, v. 5, n. 2, p. 28-36, 2020. Disponible em: <https://doi.org/10.26445/05.02.4>.

6. DALAKAS, Marinos C. IgG4-mediated neurologic autoimmunities: understanding the pathogenicity of IgG4, ineffectiveness of IVIg, and long-lasting benefits of anti-B cell therapies. *Neurology® Neuroimmunology & Neuroinflammation*, v. 9, n. 1, e1116, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001116>.
7. DOS PASSOS, G. R. et al.. Reshaping neuroimmunology: diagnosis and treatment in the era of precision medicine. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 81, n. 12, p. 1125-1133, dez. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0043-1777752>
8. DUTRA, L. A. et al.. Brazilian consensus recommendations on the diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis in the adult and pediatric populations. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 82, n. 7, p. 1788-1788, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0044-1788586>
9. FEDRIZZI, R. S. et al.. EVALUATION OF PATIENTS WITH AUTOIMMUNE HEPATITIS IN A SPECIALIZED OUTPATIENT CLINIC IN SOUTHERN BRAZIL. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 57, n. 4, p. 361-365, out. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202000000-69>
10. FRANCO, Micaela; PARADELA, Julieta; BERNARDI, María Zahira. Anticuerpos antinucleocitoplasmáticos en atención hospitalaria: frecuencia y asociación con enfermedades reumáticas autoinmunes. *Acta bioquím. clín. latinoam.*, La Plata, v. 59, n. 1, p. 25-36, marzo 2025.
11. GERMANO, J. L. et al.. Prevalence of rheumatoid arthritis in South America: a systematic review and meta-analysis. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 26, p. 5371-5382, out. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-812320212611.3.05152020>
12. GRANA, Diego et al . Inmunosupresores en la Esclerosis Sistémica. Uso y respuesta terapéutica. *Rev. Urug. Med. Int.*, Montevideo , v. 6, n. 3, p. 22-30, 2021 . Disponível em: <https://doi.org/10.26445/06.03.2>.
13. GU, L. et al.. Abnormal expression of bio cell frequencies: possible relation to pathogenesis and disease severity of aplastic anemia. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 65, n. 5, p. 637-646, maio 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.65.5.637>
14. HÄNGGI, Pascal et al. Decrease in serum anti-MAG autoantibodies is associated with therapy response in patients with anti-MAG neuropathy: retrospective study. *Neurology® Neuroimmunology & Neuroinflammation*, v. 9, n. 1, e1109, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001109>.
15. ISHINA, Irina A. et al. MHC class II presentation in autoimmunity. *Cells*, v. 12, n. 2, p. 314, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells12020314>.
16. JANG, Dong In et al. The role of tumor necrosis factor alpha (TNF-α) in autoimmune disease and current TNF-α inhibitors in therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 5, p. 2719, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22052719>.

17. JIA, Xiaolong; ZHAO, Chuan; ZHAO, Wei. Emerging roles of MHC class I region-encoded E3 ubiquitin ligases in innate immunity. *Frontiers in Immunology*, v. 12, 687102, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.687102>.
18. LINZMEYER, G. F. A. et al.. Serum immunoglobulin a deficiency and autoimmune comorbidities: a crosssectional study in 281 patients with systemic lupus erythematosus. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 66, n. 6, p. 752–756, jun. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.6.752>
19. MARTINEZ METHOL, María Soledad; VENTIMIGLIA, Fernando Daniel; D'AGOSTINO, Liliana Elena. Deficiencia de vitamina B12 en gastritis autoinmune y anemia pernicioso. *Pruebas bioquímicas y mecanismos inmunológicos implicados. Acta bioquím. clín. latinoam.*, La Plata, v. 58, n. 2, p. 125-136, 2024.
20. MARTINEZ TELLEZ, Goitybell et al. Anticuerpos antifosfolípidos determinados mediante ensayos de inmunoabsorción ligada a enzimas en pacientes con síndrome antifosfolipídico, artritis reumatoidea y lupus eritematoso sistémico. *Acta bioquím. clín. latinoam.*, La Plata, v. 58, n. 4, p. 325-331, 2024.
21. MENEZES, J. M. et al.. Comparison between enzyme-linked immunosorbent assay and indirect immunofluorescence for detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *einstein (São Paulo)*, v. 18, p. eAO5132, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020AO5132
22. MOTTA, Estela et al. Características clínicas, epidemiológicas y de laboratorio en hepatitis autoinmune. *Acta bioquím. clín. latinoam.*, La Plata , v. 58, n. 1, p. 5, marzo 2024 .
23. ROSTAN, Sofia et al. Anticuerpos Anti Ro 52/Ro 60 y su correlación clínica- serológica. Estudio descriptivo unicéntrico. *Rev. Urug. Med. Int.*, Montevideo , v. 8, n. 1, p. 4-12, 2023 . Disponível em: <https://doi.org/10.26445/08.01.1>.
24. SILVA, Mariana Vieira et al. When a disease doesn't come alone: A case report of polyglandular autoimmune syndrome type 2. *Nascer e Crescer*, Porto, v. 33, n. 3, p. 202-206, set. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.25753/birthgrowthmj.v33.i3.28361>.
25. SIMABUKURO, M. M. et al. A critical review and update on autoimmune encephalitis: understanding the alphabet soup. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 80, n. 5, p. 143–158, maio 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2022-S122>
26. SOUZA, R. R. DE. et al.. From diagnosis to complications: experiences of those who live with systemic lupus erythematosus. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 75, n. 4, p. e20200847, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0847>
27. VASCONCELOS, Pedro de et al. Laboratório de Histopatologia Cutânea do Serviço de Dermatologia do Hospital de Santa Maria. *Atividade de Doze Anos (2008-2019) - Parte II: Patologia Não Tumoral. Rev Soc Port Dermatol Venereol*, Lisboa , v. 79, n. 1, p. 16-21, mar. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.29021/spdv.79.1.1306>.

28. YANG, Yang; SANTAMARIA, Pere. Evolution of nanomedicines for the treatment of autoimmune disease: from vehicles for drug delivery to inducers of bystander immunoregulation. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 176, 113898, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.113898>.