

PLANO DE AULA		MÓDULO:	PERÍODO LETIVO: 2023/1
TEMA	Doenças autoimunes mais prevalentes		
CARGA HORARIA	2		
PROFESSOR (A)			
Eloy Okabayashi Fuzii			
OBJETIVO GERAL			
Capacitar os alunos a compreender as principais doenças autoimunes, incluindo suas características clínicas, fisiopatologia, métodos diagnósticos e opções de tratamento.			
OBJETIVOS ESPECÍFICOS			
<ul style="list-style-type: none"> • Identificar as principais doenças autoimunes e suas características clínicas distintivas. • Compreender os mecanismos fisiopatológicos subjacentes às doenças autoimunes. • Conhecer os métodos diagnósticos utilizados para identificar doenças autoimunes. • Discutir as opções de tratamento disponíveis e as abordagens de manejo para pacientes com doenças autoimunes. • Avaliar as implicações psicossociais e qualidade de vida dos pacientes com doenças autoimunes. 			
DESENVOLVIMENTO METODOLÓGICO			
<ul style="list-style-type: none"> • Aula Expositiva e Dialogada 			
Bibliografia Básica			
<ul style="list-style-type: none"> • Jameson, J. L. Medicina Interna de Harrison - 2 Volumes. Disponível em: Minha Biblioteca, (20th edição). Grupo A, 2019. • PEREIRA, J. C. R.; PAES, A. T.; OKANO, V. Espaço aberto: Questões comuns sobre epidemiologia, estatística e informática Revista do IDPC, São Paulo, v. 7, p. 12-17, 2000. 			



Doenças autoimunes mais prevalentes

Dr. Eloy okabayashi fuzii

Reumatologista

Crm-pr 16.742

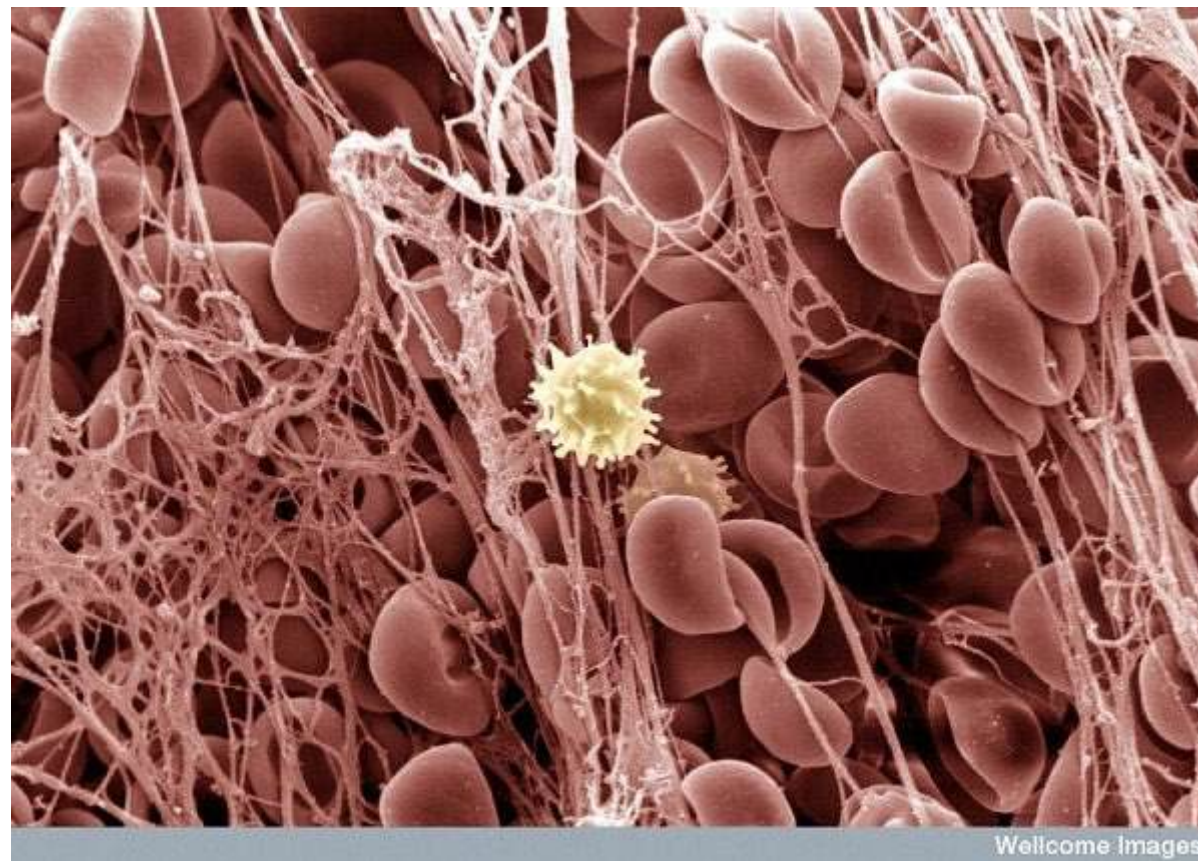
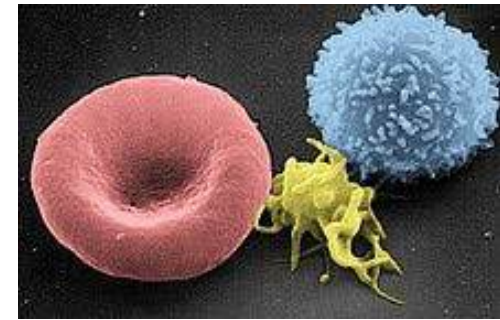
PRIMEIRO DE TUDO:

O QUE É PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA???

- **PREVALÊNCIA**: MEDE QUANTAS
PESSOAS **ESTÃO** DOENTES

- **INCIDÊNCIA**: MEDE QUANTAS PESSOAS
TORNARAM-SE DOENTES

Fonte: PEREIRA, J. C. R.; PAES, A. T.; OKANO, V. Espaço aberto: Questões comuns sobre epidemiologia, estatística e informática Revista do IDPC, São Paulo, v. 7, p. 12-17, 2000



- Artrite reumatoide
- Lupus eritematoso sistêmico
- Doença celíaca
- Anemia perniciosa
- Vitiligo
- Esclerodermia
- Psoríase
- Doença inflamatória intestinal
- Doença de Hashimoto
- Doença de Addison
- Doença de Graves
- Síndrome de Sjögren
- Diabetes tipo 1

Fonte: american autoimmune related disease association, inc.

O QUE SÃO DOENÇAS AUTOIMUNES?

Doenças inflamatórias crônicas com comprometimento multissistêmico devido a alterações do sistema imune, que é estimulado a produzir anticorpos contra tecidos próprios (auto-anticorpos) de forma exacerbada, levando a lesão tecidual progressiva.

O estímulo responsável é desconhecido, podendo ser associação de fatores genéticos, ambientais e hormonais.

O QUE ATIVA UMA DOENÇA AUTO-IMUNE ???

- fatores genéticos + interação com ambiente
- fatores genéticos + desregulação hormonal
- fatores genéticos + anormalidades em órgão-alvo

FALHA DO PROCESSO DE SELEÇÃO NEGATIVA

QUAL É O ALVO DOS AUTO ANTICORPOS

Proteínas do citoesqueleto, de membrana DNA, Hormônios



Figura 1. Estrutura gênica do MHC humano, identificando o genes HLA de classe I (HLA-A, B e C), de classe II (HLA-DR, DQ e DP) e os de classe III. Os genes TAP, LMP e HLA-DM, que codificam proteínas não expressas nas superfícies celulares, estão também identificados.

QUAL A RELAÇÃO ENTRE ALELO HLA E DOENÇAS AUTO-IMUNES ?

Classe I – apresentam Ag para as células T CD8
(citotóxicas)

Classe II – codificam outras proteínas importantes
do sistema complemento

Classe III – apresentam Ag para as células T CD4
(helper)

FATORES AMBIENTAIS QUE INFLUENCIAM DOENÇAS AUTO-IMUNES

Agentes infecciosos

Vírus da Leucemia da célula T Humana (HTLV-1) => desencadeia a Síndrome de Sjögren

Vírus Epstein-Barr (EBV) => artrite reumatoide

Streptococcus pyogenes => Febre Reumática

Rubéola e Sarampo => Diabetes tipo I

Agentes infecciosos

Mecanismos que um moo pode desencadear uma DAI:

- I) Semelhança estrutural = epítomos virais & proteínas do hospedeiro → reação cruzadas por linf T
- II) Perturbação do sistema imune = HIV promove superpopulação clonal de plasmócitos => reação cruzada com plaquetas
- III) Superantígeno => enterotoxina do S. aureus

METAIS

Ferro e Cobre => ESCLERODERMIA (Depósito excessivo de colágeno na pele e tecidos)

- Fator genético herdado + exposição excessiva superativação de TCD4 desencadeia a síntese de colágeno pelos fibroblastos

DROGAS QUIMICAS

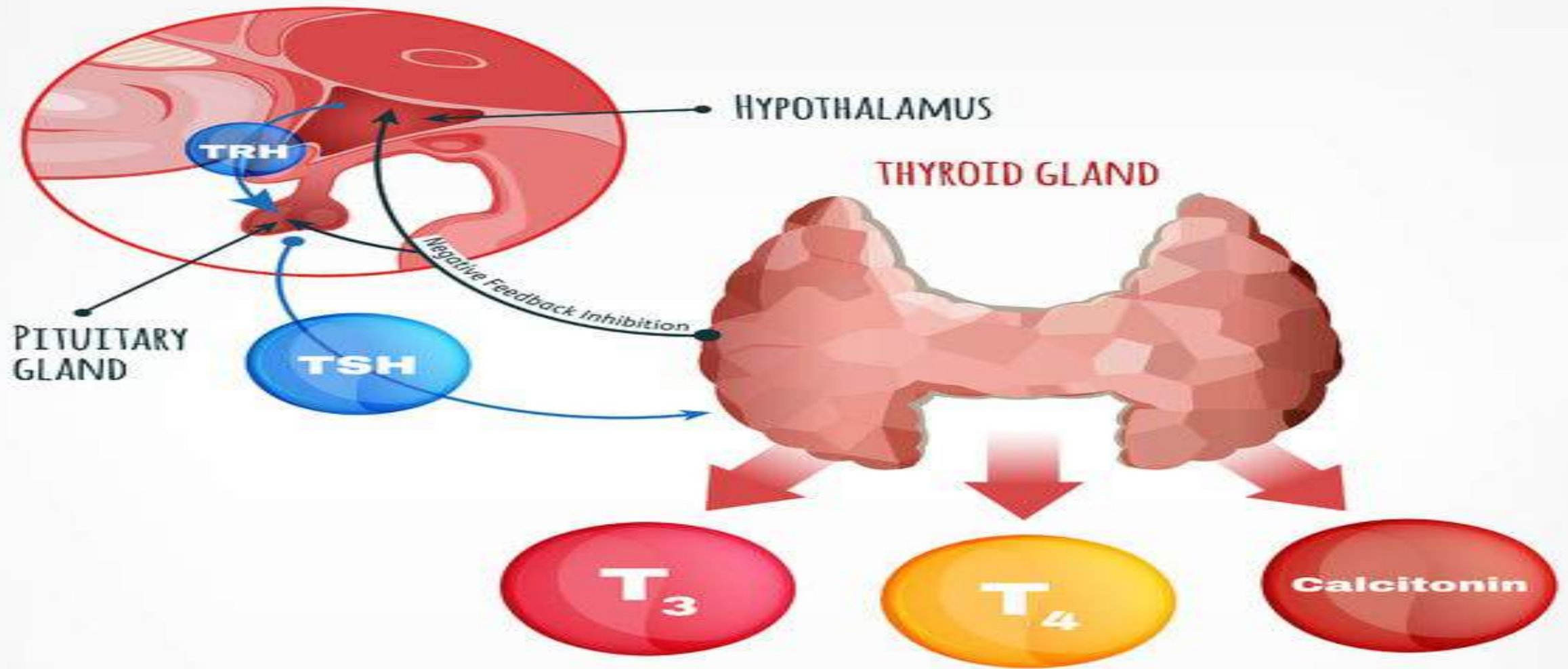
imunoestimulação da IL-2 / conversão de proteínas em Ag

Lupus induzido por drogas => Hidralazina (antihipertensivo) desencadeia LES em alguns indivíduos (aqueles com HLA DR2 ou HLA-DR3)

DOENÇAS AUTO-IMUNES ÓRGÃO ESPECÍFICAS – TIREÓIDE

- # Glândula que secretam os hormônios T3, T4
- # Estimulado pelo TSH produzido na hipófise (hormônio estimulante da tireóide)
- # Regula o metabolismo
- # Batimento cardíaco
- # Sono
- # Peristaltismo
- # Serotonina

THYROID GLAND HORMONES



- TRH** - THYROID RELEASING HORMONE
- TSH** - THYROID RELEASING HORMONE
- T₃** - TRIODOTHYRONINE HORMONE
- T₄** - THYROXINE HORMONE

TIREOIDITE DE HASHIMOTO

Principal causa do hipotireoidismo

Apatia e Metabolismo vagaroso (glicólise falha; Lipólise)

Mecanismo:

- Infiltração de linfócitos T, macrófagos e plasmócitos na glândula tireóide;

- **Auto-Ac Anti-tireoglobulina**

DOENÇA DE GRAVES

Hipertireoidismo => hiperatividade=> secreção excessiva de T3 e T4 => tireotoxicose;

Sintomas => hiperatividade, tremores, insônia, taquicardia, fraqueza (glicólise aumentada + lipólise acelerada);

Etiologia:

- Auto-Ac que mimetizam a ação do TSH nos seus receptores, levando a excessiva ação da tireóide;

Se não tratado => atua em proto-oncogenes da tireóide.

Diagnóstico Laboratorial:

- níveis do T3, T4, Anti-TPO (Anti-tireoperoxidase)
- Método: (Eletro)Quimioluminescência ; ELISA

Hypothyroidism

- Hair loss
- Inability to think clearly
- Goiter (enlarged thyroid)
- Reduced heart rate
- Strong fatigue
- Sensitivity to cold
- Dry skin
- Weight gain
- Puffiness
- Memory problems
- Constipation
- Irregular menstrual periods
- Severe PMS
- Depression, mood swings
- Joint, muscle pain
- High cholesterol



Hyperthyroidism

- Hair loss
- Bulging eyes
- Goiter (enlarged thyroid)
- Heart palpitations
- Tremors
- Heat intolerance
- Sleep disturbances
- Weight loss
- Shortness of breath
- Diarrhoea
- Increased appetite
- Irregular menstrual periods
- Muscle weakness
- Sweating
- Anxiety, nervousness
- Depression, mood swings

DOENÇAS AUTO-IMUNES ÓRGÃO ESPECÍFICAS - SNC

ESCLEROSE MÚLTIPLA:

- # Doença desmielinizante no SNC
- # Ambos os sexos = 20 à 40 anos
- # Mecanismo => excesso de citocinas (IL-2)
= níveis de TCD4, TCD8 abundantes
-> Auto - Ac
- # Etiologia desconhecida => vírus ???
- # Fator genético => possuem alelo HLA-DR2
- # Imunógeno = proteína mielina básica (MBP)

Esclerose múltipla

É uma doença do sistema nervoso central que afeta o cérebro, a medula espinhal e o nervo óptico

Características

- ▶ Tem origem em uma disfunção do sistema imunológico
- ▶ Há uma deterioração da mielina, tecido que protege as fibras nervosas



DOENÇAS AUTO-IMUNES ÓRGÃO ESPECÍFICAS - SNC MIASTENIA GRAVIS:

Auto-Ac contra o receptor da acetilcolina => paralisia flácida (semelhante ao botulismo) de músculos oculares, faríngeos e respiratório;

Mulheres > Homens ; Terceira Década

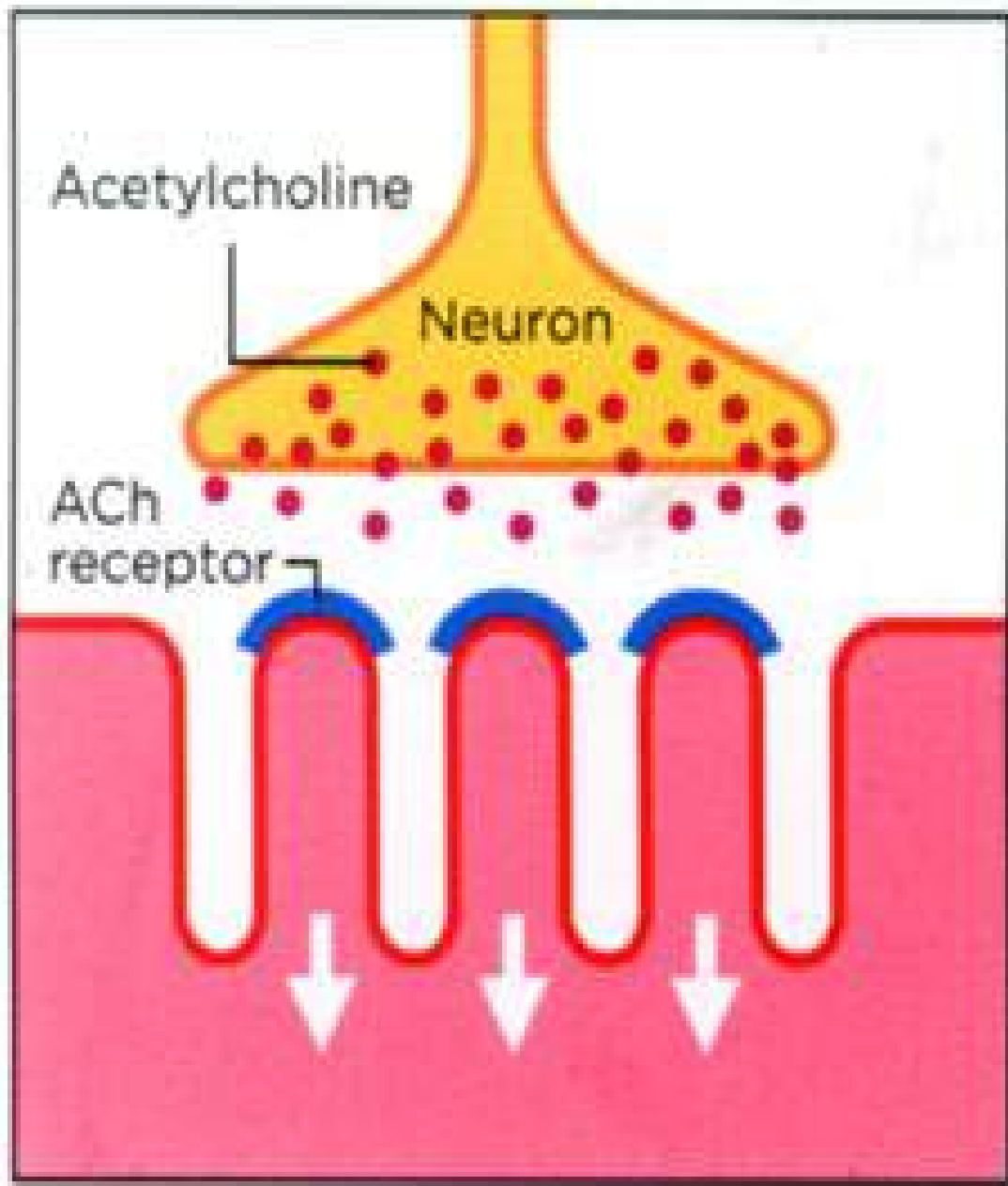
Imunodiagnóstico:

- **Anti-Ach-receptor**

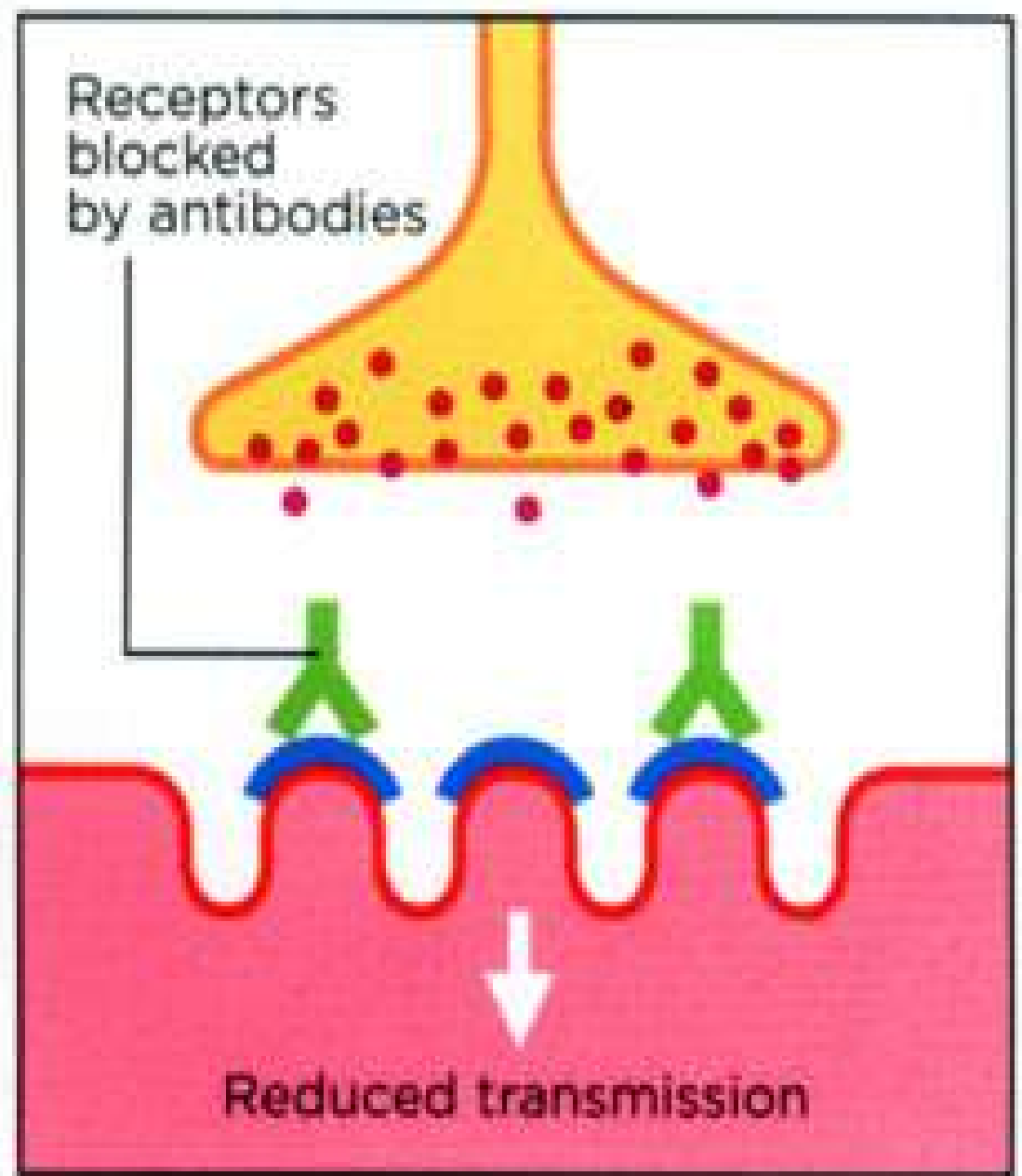
Ptosis (drooping of the eyelid)



ADAM



Normal neuromuscular junction



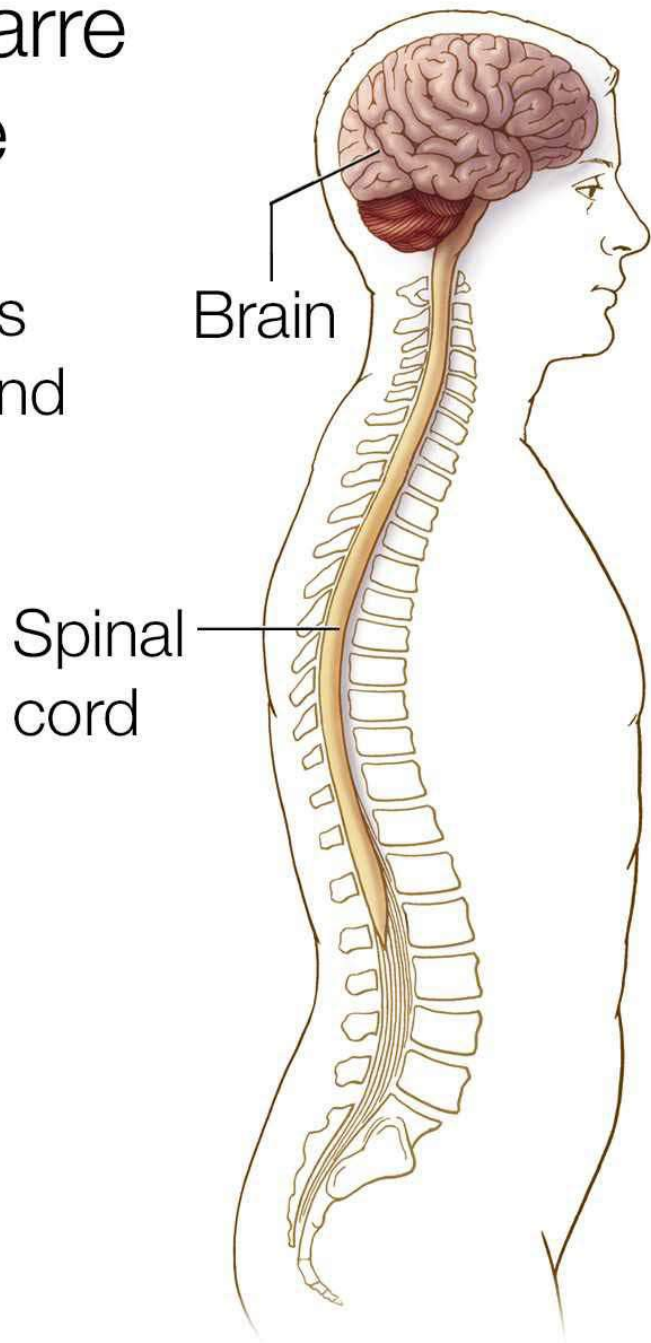
Neuromuscular junction in myasthenia gravis

DOENÇAS AUTO-IMUNES ÓRGÃO ESPECÍFICAS - SNC SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ:

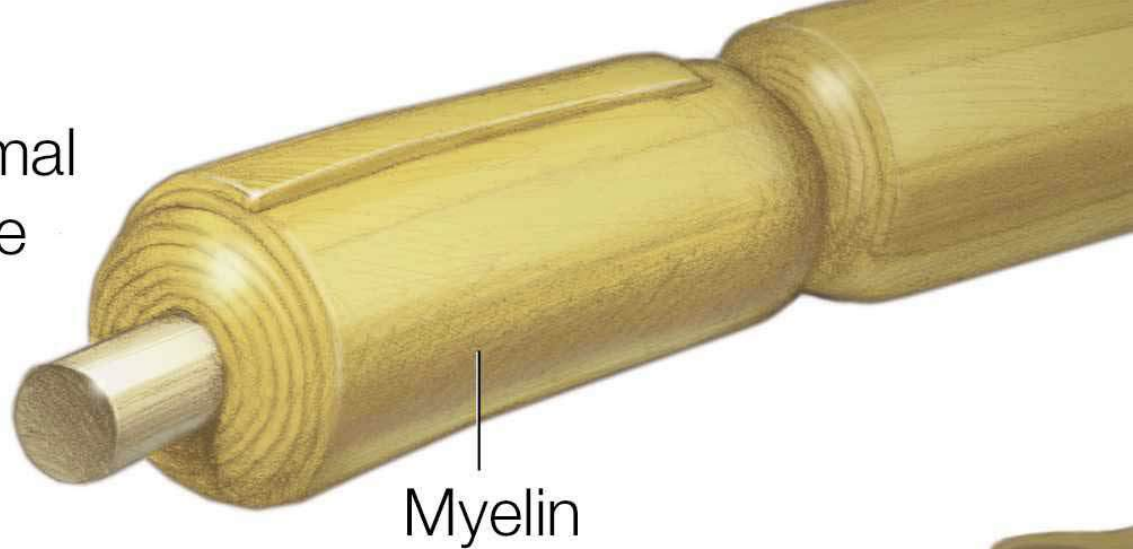
- # Polineuropatia inflamatória aguda, desencadeada pela infecção causada pelo Campylobacter jejuni;
- # Desmielinização do tecido nervoso periférico;
- # Enfraquecimento muscular que leva progressivamente a paralisia;
- # Sintomas ascendem das pernas alcançando o sistema respiratório.
- # Altos títulos de Ac (IgM e IgG) dosados no sangue para o C. jejuni;

Guillain-Barre Syndrome

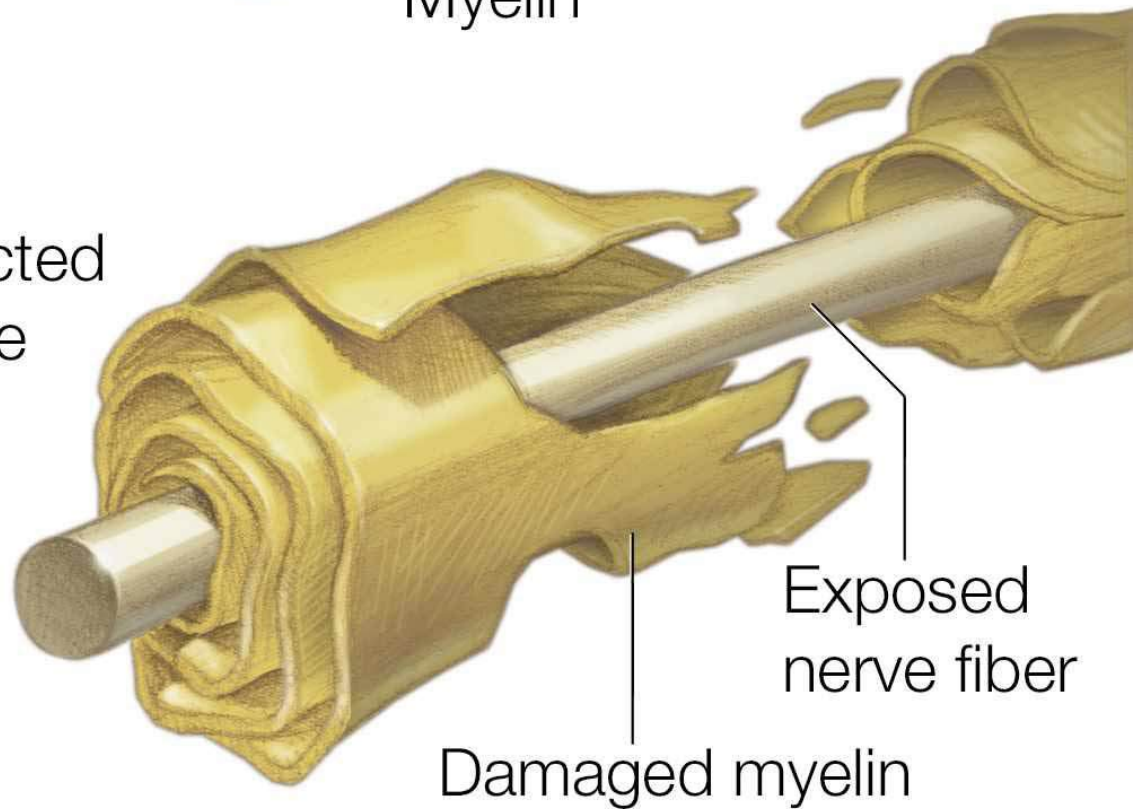
Affects nerves in the brain and spinal cord



Normal nerve



Affected nerve



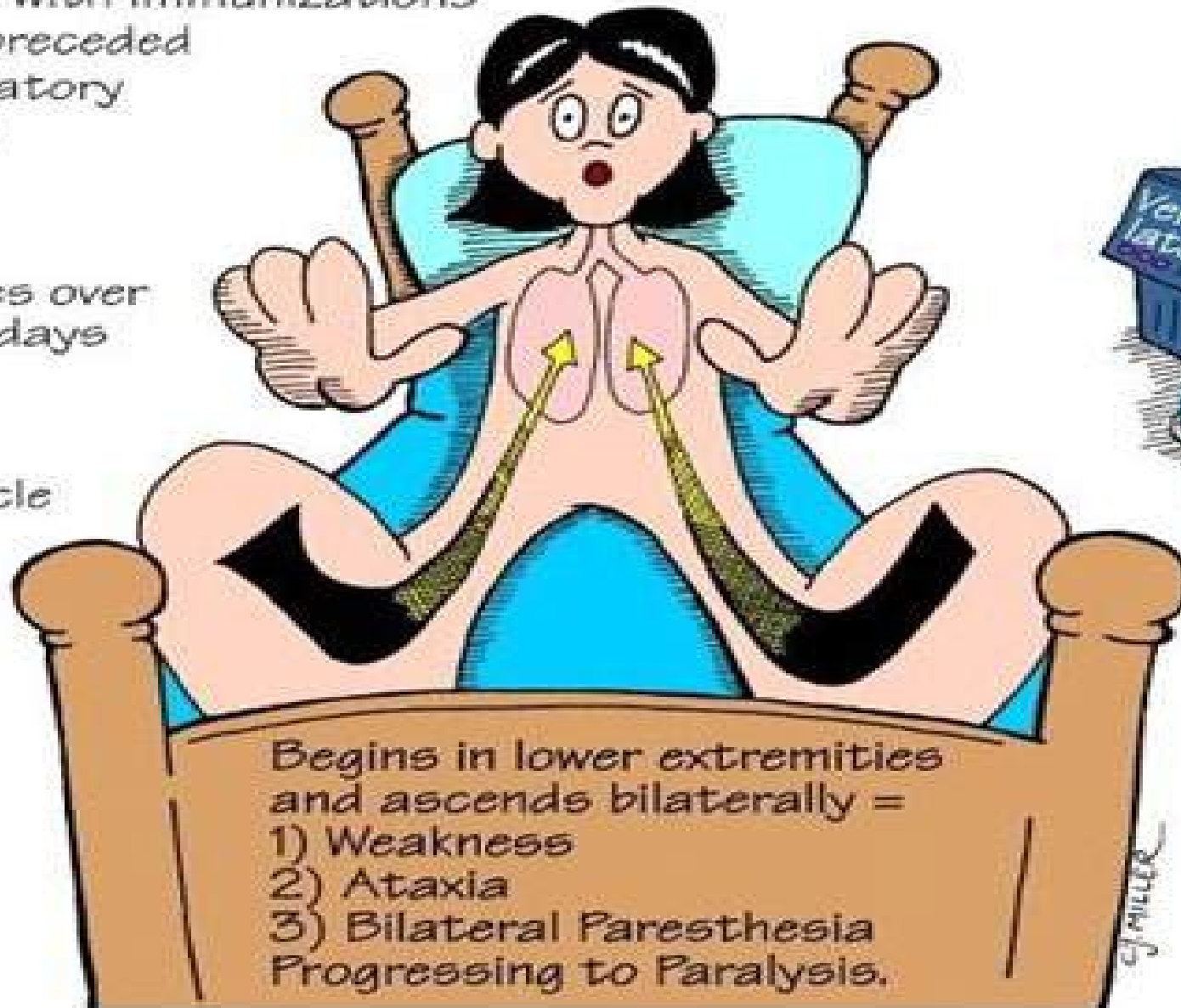
Risk Factors:

- Possibly Autoimmune
- Association with Immunizations
- Frequently preceded by mild respiratory or intestinal infection

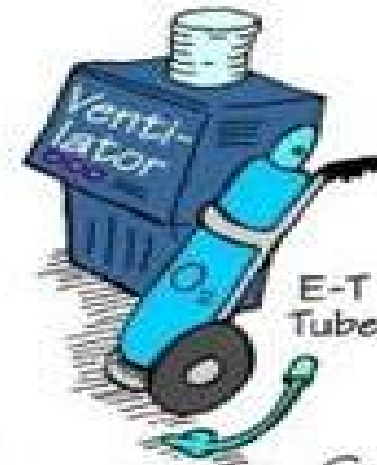
- Progresses over hours to days

- Minimal Muscle Atrophy

GUILLAIN-BARRE' SYNDROME



Begins in lower extremities and ascends bilaterally =
1) Weakness
2) Ataxia
3) Bilateral Paresthesia
Progressing to Paralysis.



Symmetrical Paralysis

Causes Problems With:

- Respiration
- Talking
- Swallowing
- Bowel & Bladder Function

DOENÇAS AUTO-IMUNES ÓRGÃO ESPECÍFICAS – SANGUE E VASOS

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTO-IMUNE:

Auto-Ac contra células vermelhas

- Auto Ac IgG na superfície dos eritrócitos causando anemia hemolítica

são identificados como Ag pelo sistema imune (ação de macrófagos)

Sintomas:

a) esplenomegalia severa, dor, manchas na pele

Esplenectomia pode ser solução !!

Imunodiagnóstico:

- Teste de Coombs direto

- Hemoglobina (<2g/dl)

PRINCIPAIS CAUSAS DE ANEMIA HEMOLÍTICA

IMUNOLÓGICA

- Autoimune
- Aloimune
- Associada à drogas

METABÓLICA

- Deficiência de G6PD
- Deficiência de PDK

MEMBRANA CELULAR

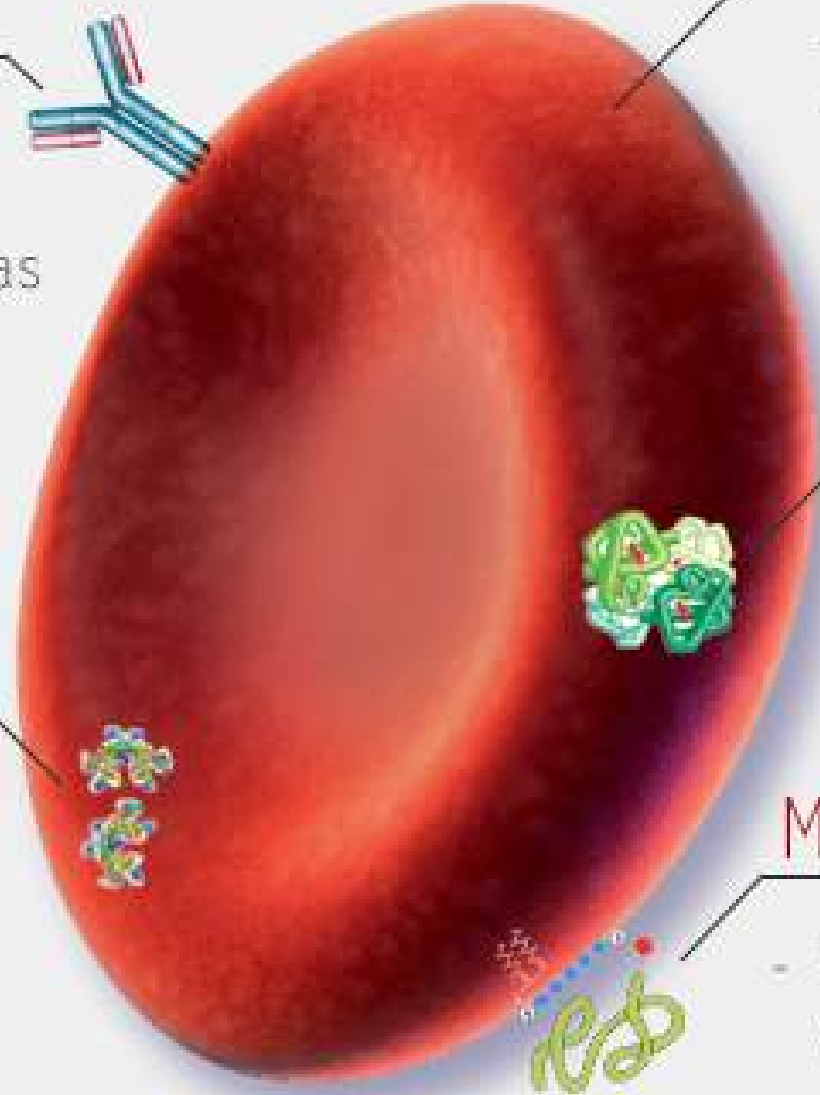
- Esferocitose hereditária
- Eliptocitose hereditária

HEMOGLOBINA

- Síndromes α -talassêmicas
- Síndromes β -talassêmicas
- Anemia falciforme

MOLÉCULA DE MEMBRANA

- Hemoglobinúria Paroxística Noturna



Diagnóstico das Anemias Hemolíticas Auto Imune

■ Exame Físico :

Icterícia

Febre

Esplenomegalia

Hepatomegalia

Acrocianose

Letargia

Obnubilação

Edema pulmonar

Insuficiência Renal

DOENÇAS AUTO-IMUNES ÓRGÃO ESPECÍFICAS – SANGUE E VASOS PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA

Trombocitopenia e sangramento na pele e nas mucosas

Patogênese: macrófagos esplênicos e hepáticos removem plaquetas recobertas de Auto-Ac (IgG) da circ. Sanguínea

Ocorre mais em mulheres e pós infecções virais

Imunodiagnóstico:

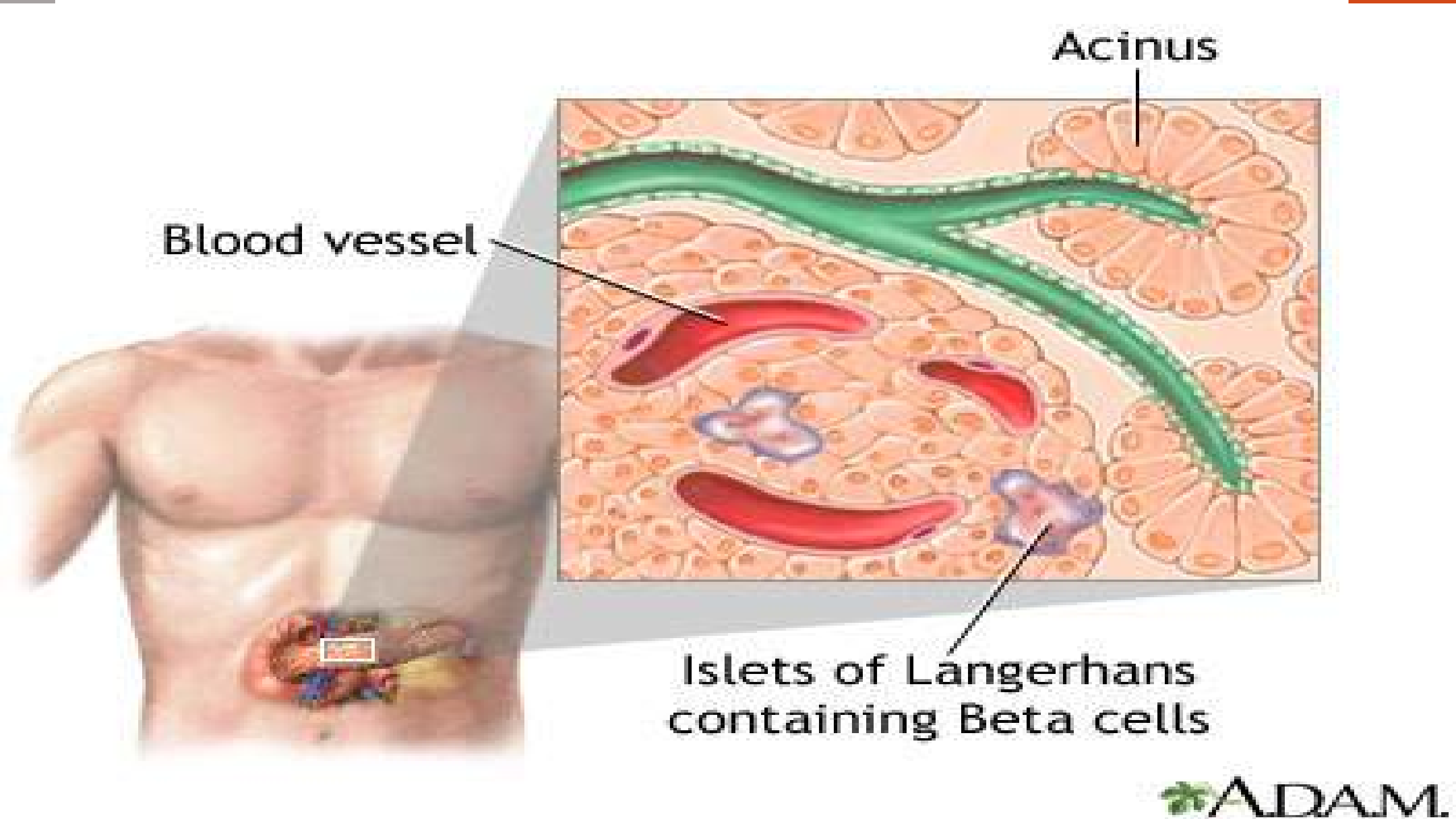
- ELISA (títulos de Auto-Ac IgG anti-plaquetas)

DOENÇAS AUTO-IMUNES ÓRGÃO ESPECÍFICAS – SANGUE E VASOS DIABETES MELLITUS TIPO I:

- # Afeta o metabolismo da glicose (falta total ou parcial insulina)
- # Mecanismo = insulite infiltração de TCD4 e TCD8 nas ilhotas de Langerhans (que estão sintetizando a ácido glutâmico descarboxilase = homologia com a cápsula de enterovírus)

Imunodiagnóstico:

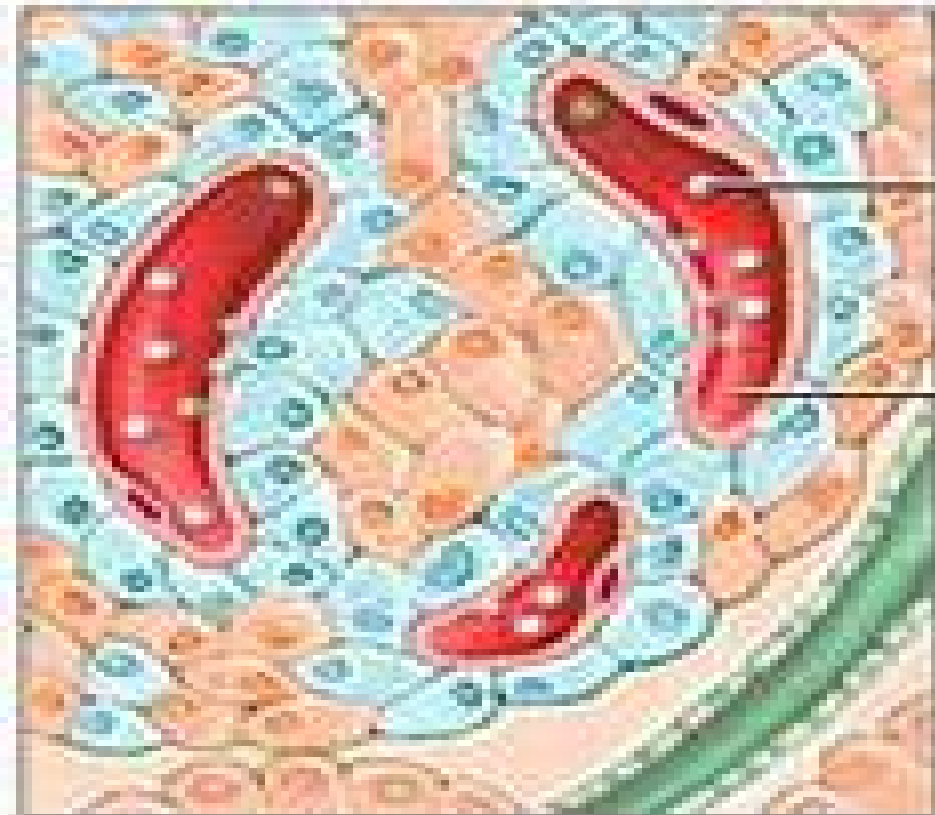
- Níveis de glicose
- ELISA C-peptídeo



Acinus

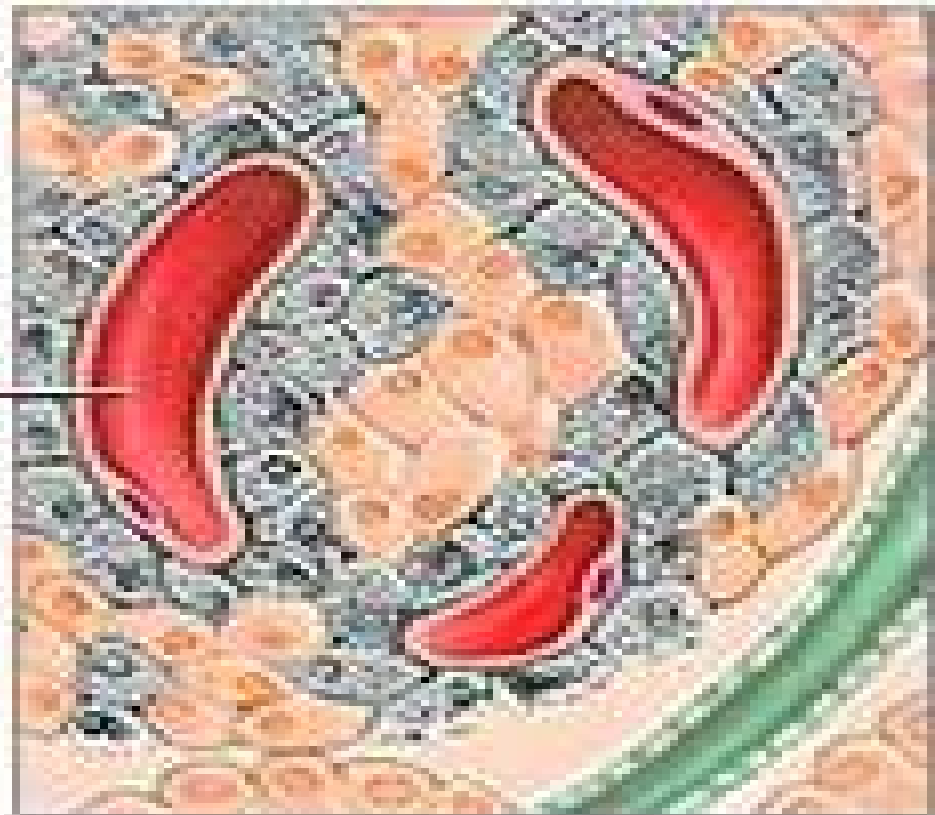
Blood vessel

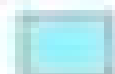
Islets of Langerhans
containing Beta cells



Insulin secreted into bloodstream

Blood capillary

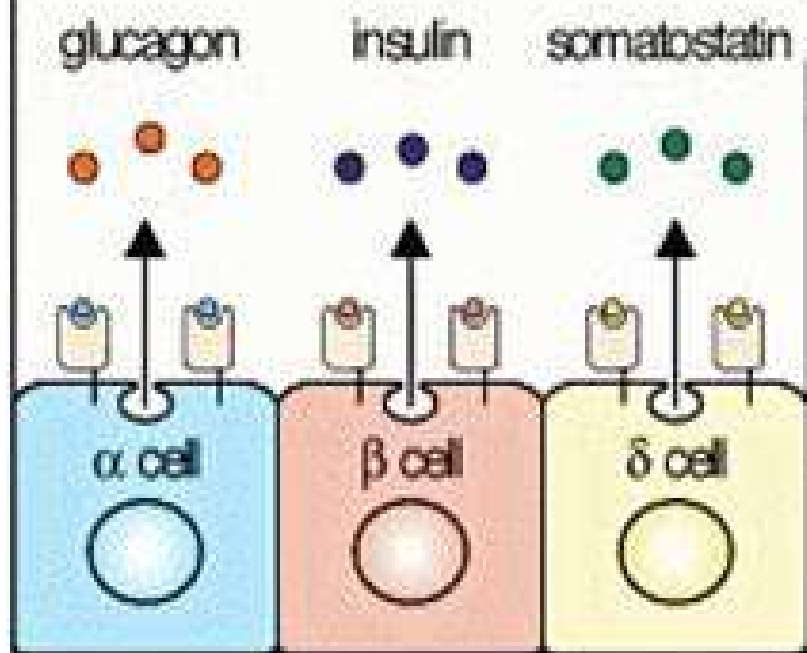


 Insulin-producing cells

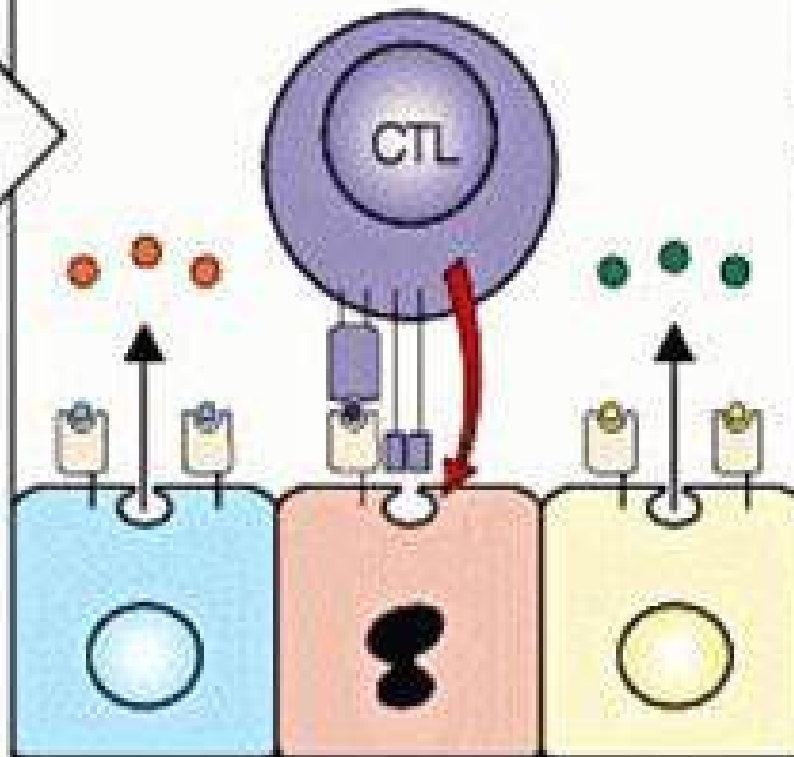
 Insulin-producing cells destroyed



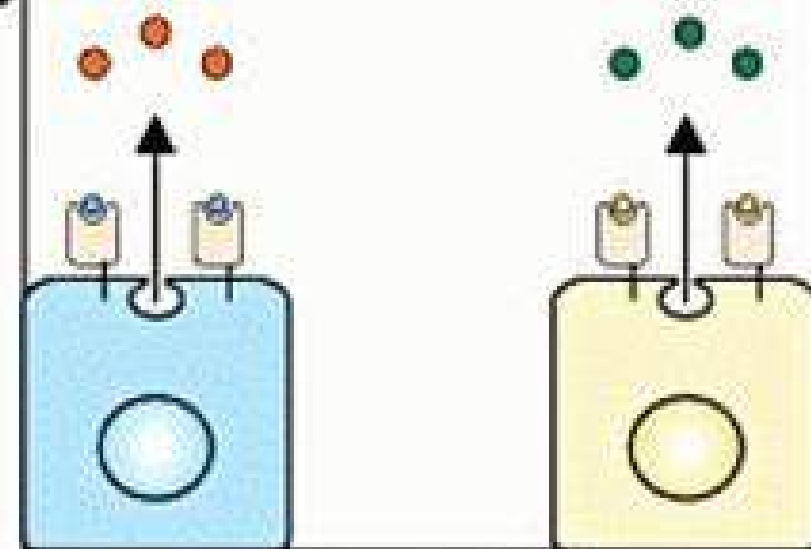
The islets of Langerhans contain several cell types secreting distinct hormones. Each cell expresses different tissue-specific proteins



In insulin-dependent diabetes an effector T cell recognizes peptides from a β cell-specific protein and kills the β cell



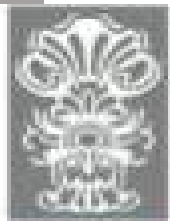
Glucagon and somatostatin are still produced by the α and δ cells, but no insulin can be made



Diabetes mellitus tipo 1 parte II

Sintomas da diabetes na fase inicial





UFOP

Universidade Federal
de Ouro Preto

Diabetes

- **O diabetes tipo 1**, anteriormente conhecido como diabetes juvenil compreende cerca de 10% do total de casos.
- **O diabetes tipo 2**, anteriormente conhecido como diabetes do adulto compreende cerca de 90% do total de casos.

tipo 1



tipo 2



Diabetes tipo I – o pâncreas produz pouca ou nenhuma insulina. A instalação da doença ocorre mais na infância e adolescência e é insulino dependente, isto é, exige a aplicação de injeções diárias de insulina necessária para prevenir cetoacidose, coma e morte.

• **Diabetes tipo II** – as células são resistentes à ação da insulina. A incidência da doença que pode não ser insulino dependente, pode ser controlada por medicamentos ministrados por via oral. Em geral, acomete as pessoas depois dos 40 anos de idade.



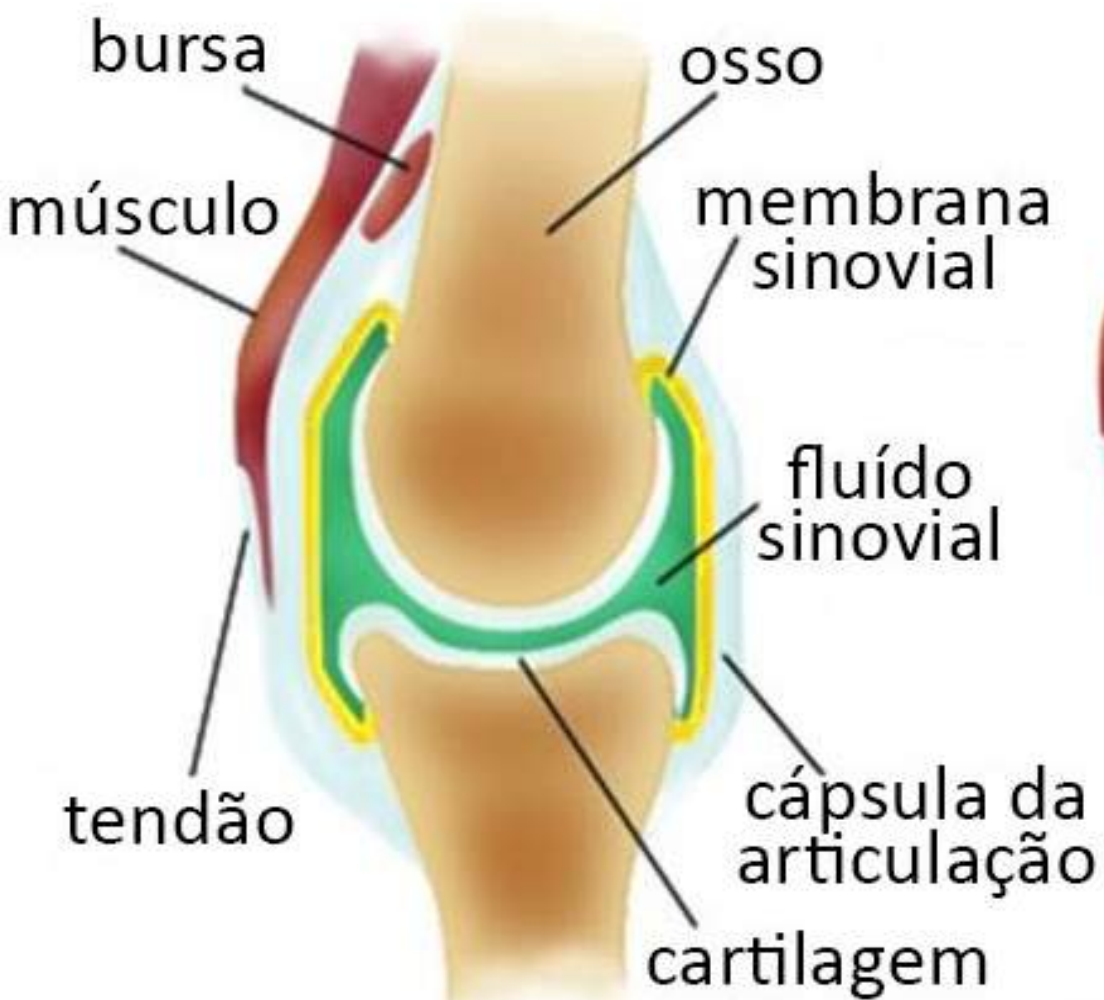
DOENÇAS AUTO-IMUNES SISTÊMICAS

ARTRITE REUMATÓIDE

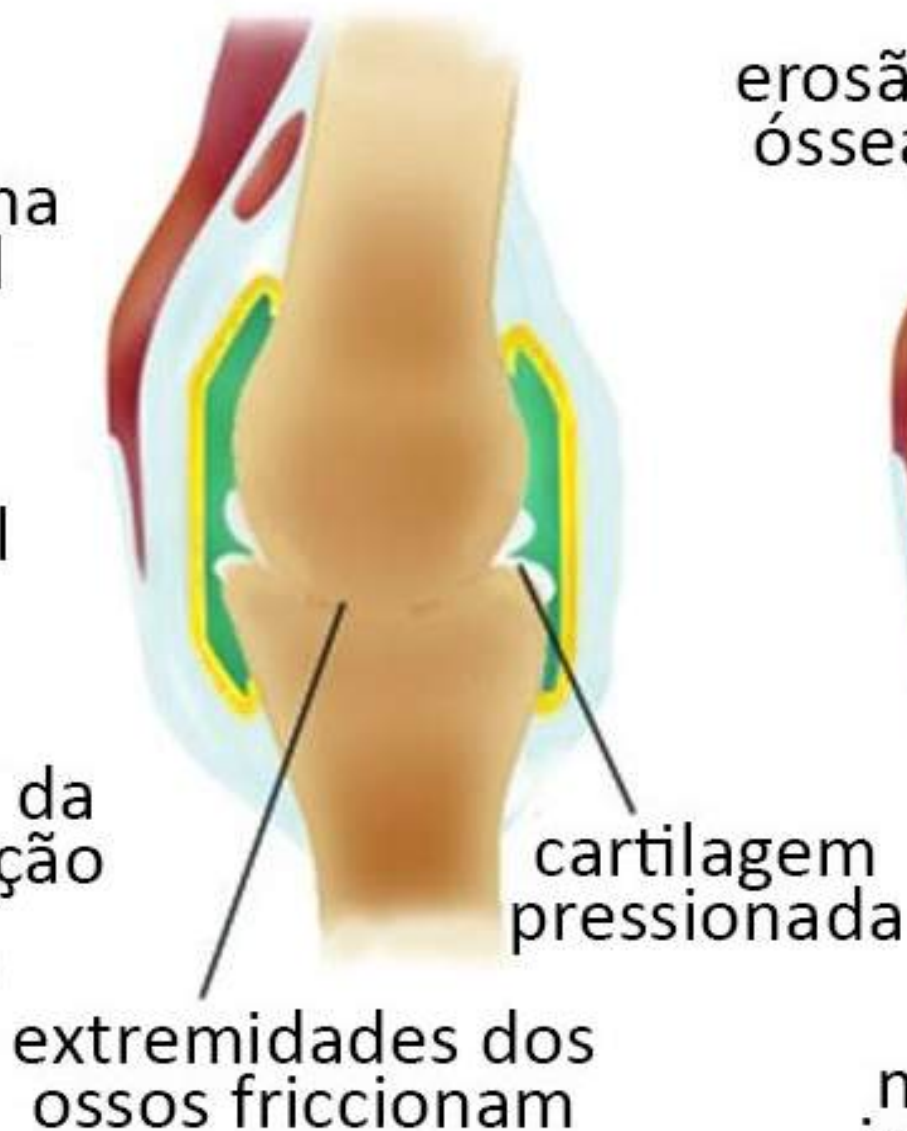
- # Mais comum DAI adultos ou crianças / 3x Mulheres
- # Inflamação das articulações (sistêmica)
- # Não há cura, somente atenuação de sintomas
- # Etiologia desconhecida MØ atraem neutrófilos para o espaço sinovial
- # macrófagos fagocitam e expressam MHC II TCD4
estimulam plasmócitos complexos imune (Ac-Ag) estimulam o complemento
- #aumenta a inflamação células sinoviais liberam proteases que clivam a cartilagem



ARTICULAÇÃO NORMAL



OSTEOARTRITE



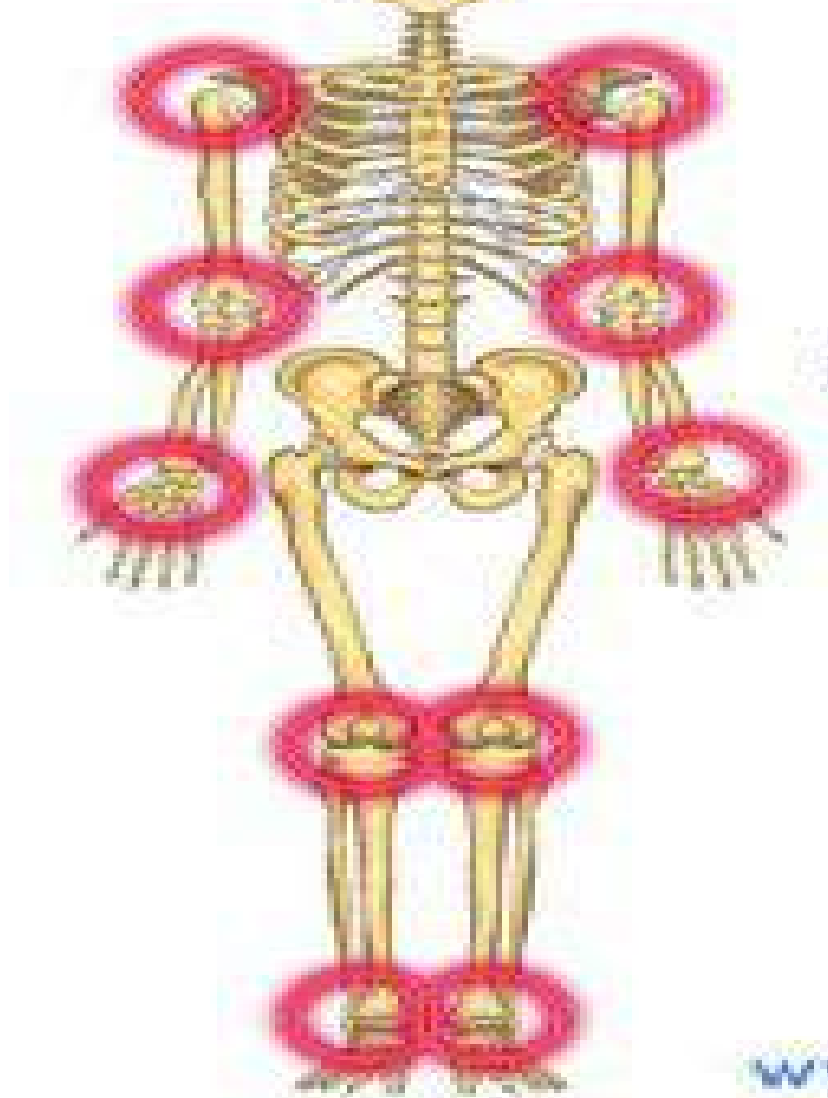
ARTRITE REUMATOIDE



Artrite reumatoide

Pollartrite

- Difusa
- Simétrica
- Deformante



Pontos comuns:

punhos
dedos
cotovelos
ombros
joelhos
tornozelos

DOENÇAS AUTO-IMUNES SISTÊMICAS

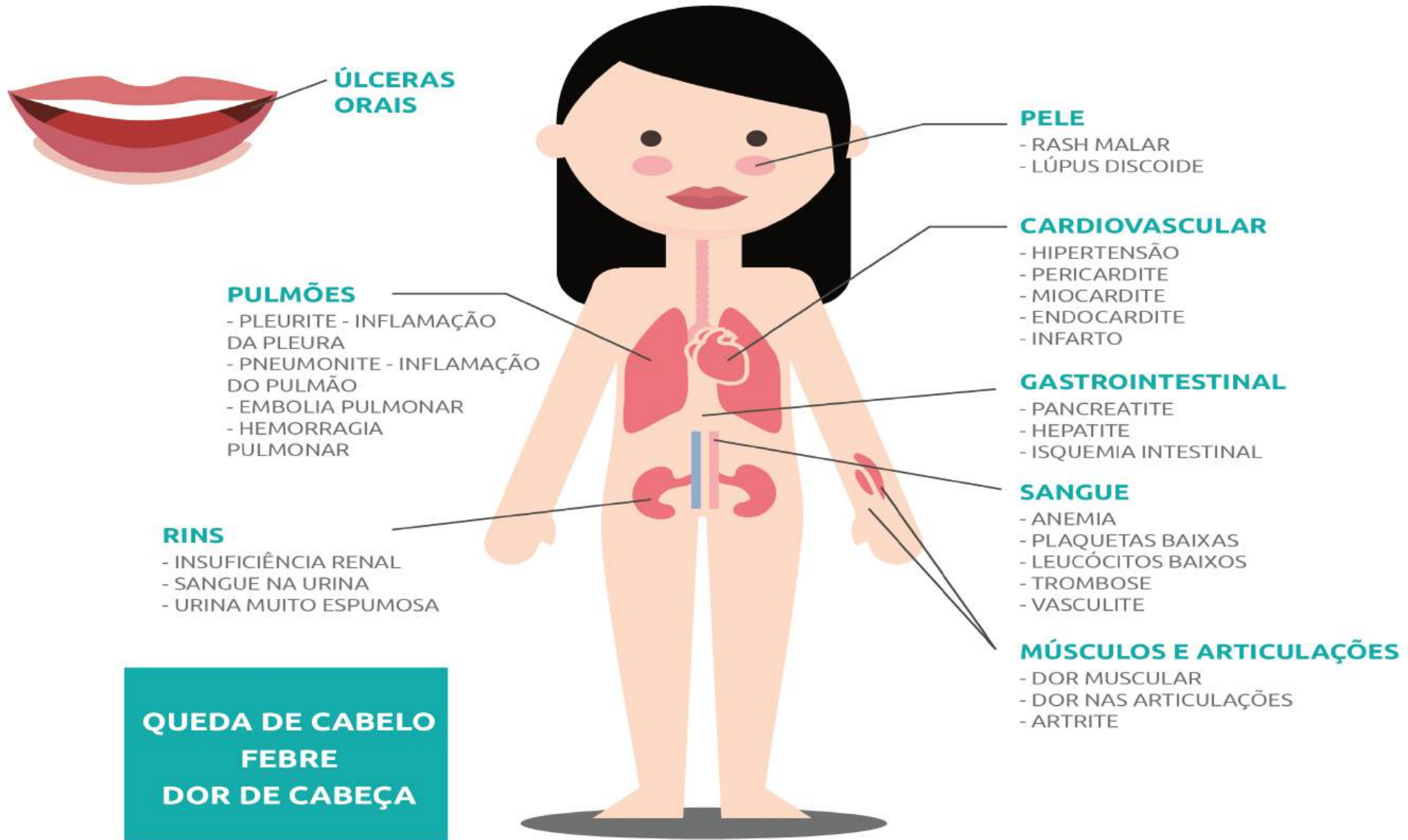
LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES)

- # Erupções de pele e artralgia e glomerulonefrite.
- # Mulheres, 30 anos, Negras
- # Raramente antes da puberdade e depois da menopausa (influência do estrogênio);

QUAIS AUTO-Ac ESTÃO ENVOLVIDOS ?

- SÃO AUTO-Ac CONTRA O DNA DAS CELULAS!!!

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO : SINTOMAS



Auto Antibody	Disease
Anti IgG (Rheumatoid factor)	Rheumatoid Arthritis
ANA (Antinuclear Antibody)	SLE
Anti-dsDNA	SLE
Anti-sm (Anti Smith)	SLE
Anti-smooth muscle	Autoimmune Hepatitis
Anti-histones	Drug Induced Lupus
Anti-centromere	Localized Scleroderma (CREST)
Anti-topoisomerase I (Anti-Scl-70)	Scleroderma (Systemic Sclerosis)
Anti-mitochondrial	Primary Biliary Cirrhosis
Anti-microsomal (Anti Peroxidase)	Hashimoto's Thyroiditis
Anti-thyroglobulin	Hashimoto's Thyroiditis
Anti-basement membrane	Goodpasture Syndrome
Anti-epithelial (desmoglein 3)	Pemphigus Vulgaris
Anti-epithelial (hemidesmosome)	Bullous Pemphigoid
Anti-gliadin	Celiac Sprue
Anti-Jo-1	Polymyositis - Dermatomyositis
Anti-SS-A (Anti-Ro)	Sjögren's syndrome
Anti-SS-B (Anti-La)	Sjögren's syndrome
Anti-U1-RNP (Ribonucleoprotein)	Mixed Connective Tissue Disease
Anti-glutamate decarboxylase	Type I Diabetes
Anti-parietal cell	Pernicious Anemia
c-ANCA	Wegner Granulomatosis
p-ANCA	Microscopic Polyangiitis and Churg-Strauss

SÍNDROME DE SJOGREN (SS)

Secura oral (xerostomia) e ocular (xeroftalmia) = devido a destruição total ou parcial das glândulas salivares e lacrimais por infiltrados de linfócitos e células plasmáticas;

Mulheres (9:1), 50-60 anos

#Imunodiagnóstico:

Auto-Ac Anti-SS-A (Ro)

Auto-Ac Anti-SS-B (La)



**Sequedad
ocular**
"Ojo rojo" – S.Sjögren

Xerostomia
Sequedad bucal
S.Sjögren



DOENÇAS AUTO-IMUNES SISTÊMICAS ESCLEROSE SISTÊMICA PROGRESSIVA (ESCLERODERMIA)

Doença do tecido conjuntivo com superprodução de colágeno pelos fibroblastos

vasos, pele, sinóvia, órgãos internos do TGI, TGU e TR são afetados;

3x mais em mulheres; 30 – 60 anos

Imunodiagnóstico:

Auto-Ac Scl-70 (Anti-topoisomerase)

Auto-Ac anti-centrômero

Los síntomas limitados de escleroderma se conocen como **CREST**

Calcinosis: depósitos de calcio en la piel



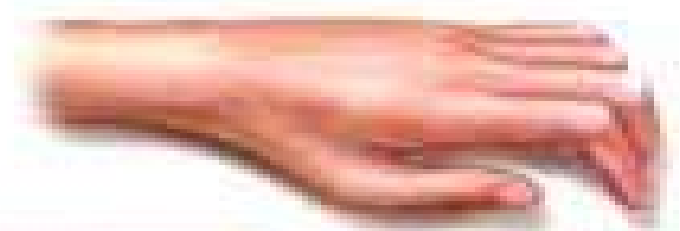
Fenómeno de Raynaud: espasmo vascular en respuesta al frío o al estrés



Disfunción esofágica: reflujo de ácido y disminución en la motilidad del esófago



Esclerodactilia: engrosamiento y tensionamiento de la piel en las manos y en los dedos de las manos



Telangiectasia: dilatación de capilares que causa marcas rojas en la superficie de la piel







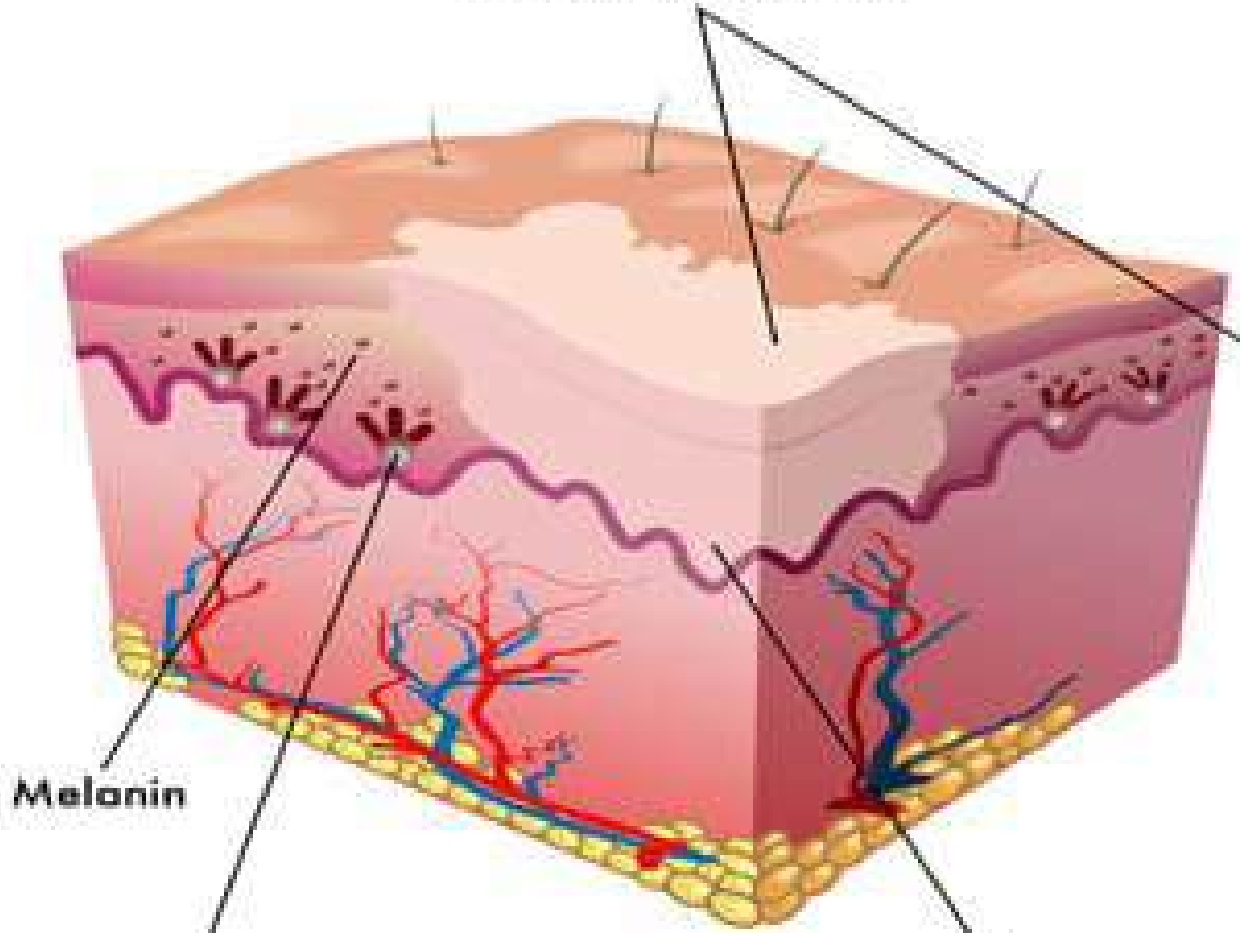




Figura 1 – Calcinose no cotovelo esquerdo.

VITILIGO

absence of Melanin



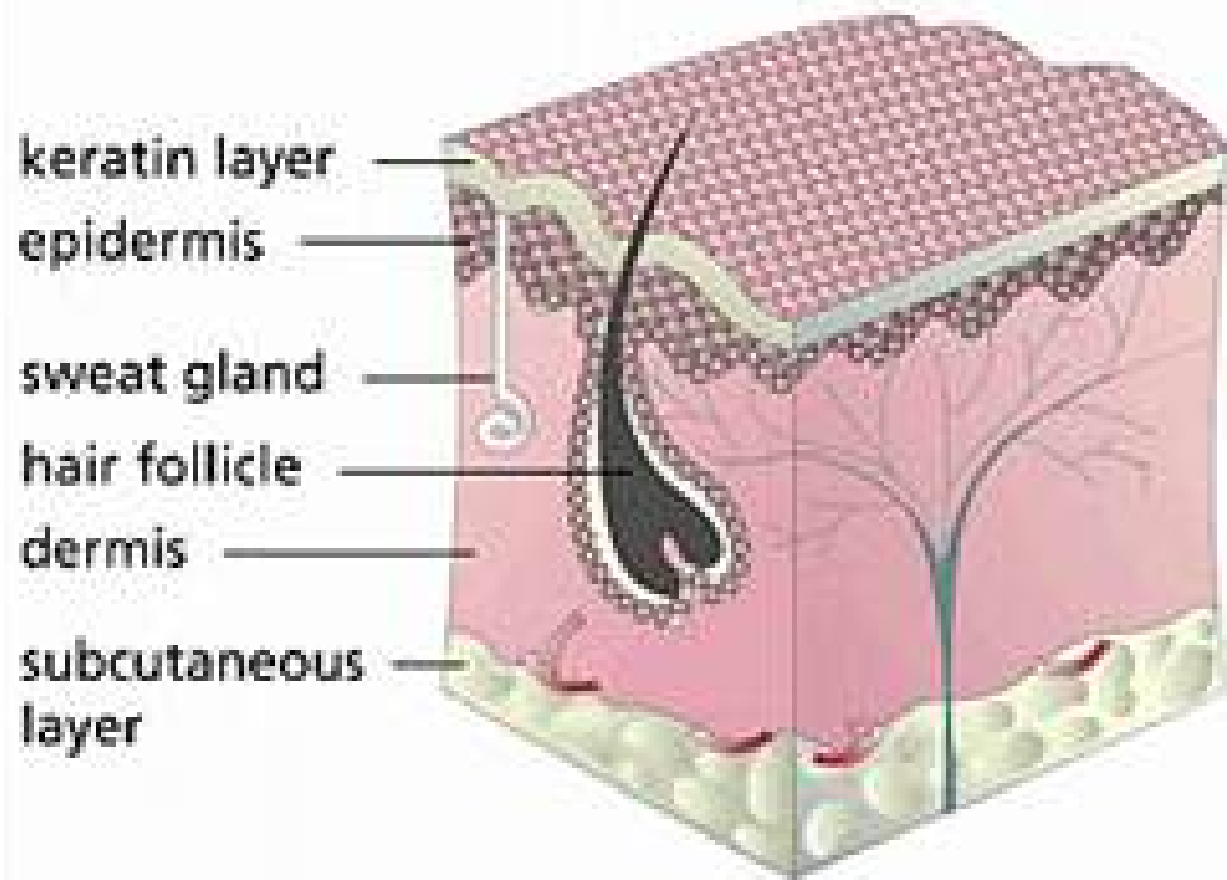
Melanin

Melanocytes

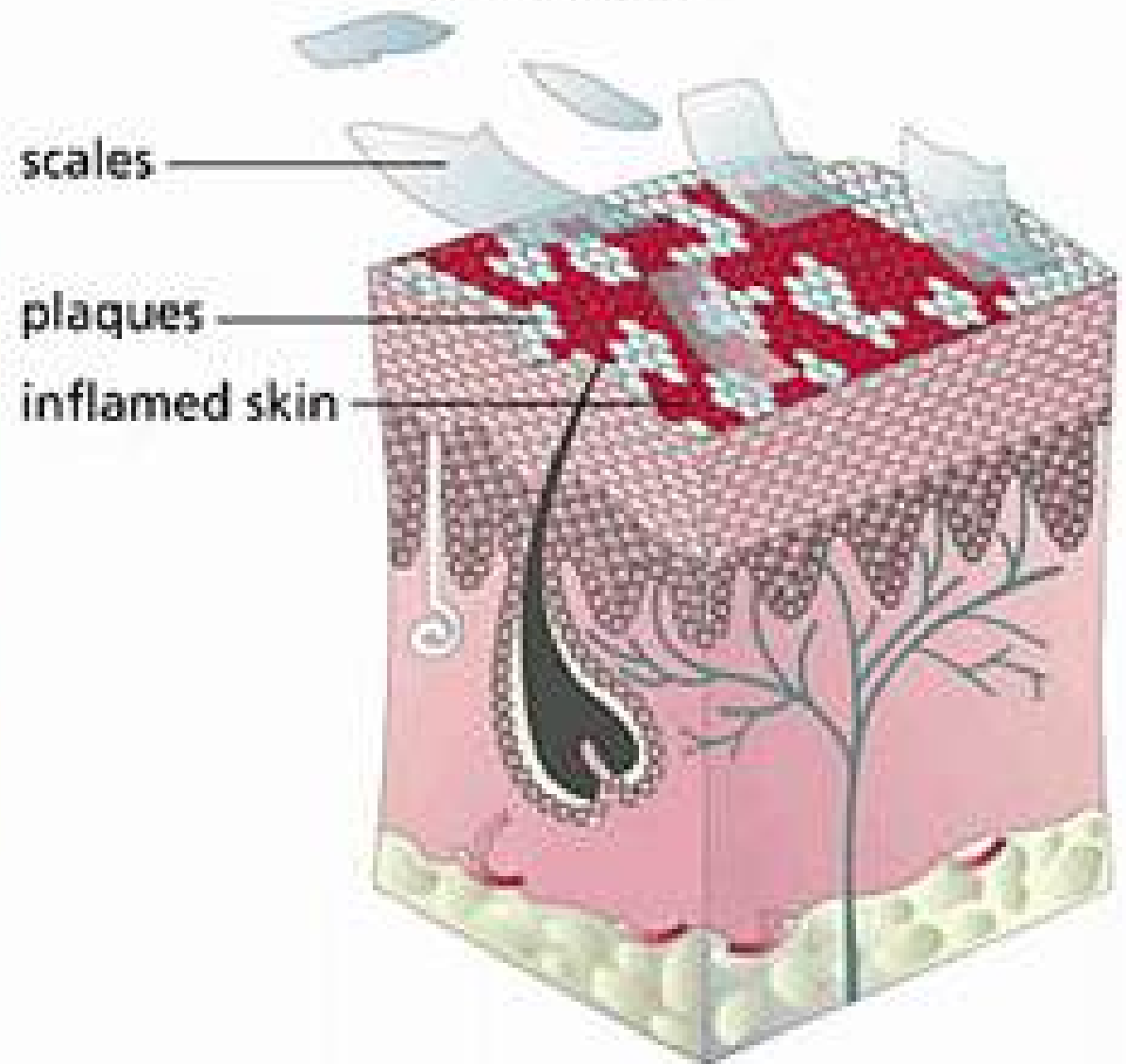
disappearance of Melanocytes
and interruption the production of Melanin



Healthy Skin



Psoriasis





Lesões no couro cabeludo



Placas avermelhadas e com escamas no corpo



Placas avermelhadas com escama nos cotovelos e joelhos



Inchaço e deformação das articulações



Micose nas unhas dos pés e das mãos



Descolamento, depressão e estrias nas unhas

Colite Ulcerativa

Doença de Crohn



Locais de Manifestação das Doenças Inflamatórias Intestinais

Fisiopatologia

Predisposição genética

Fatores ambientais (microbiológicos) e alimentares

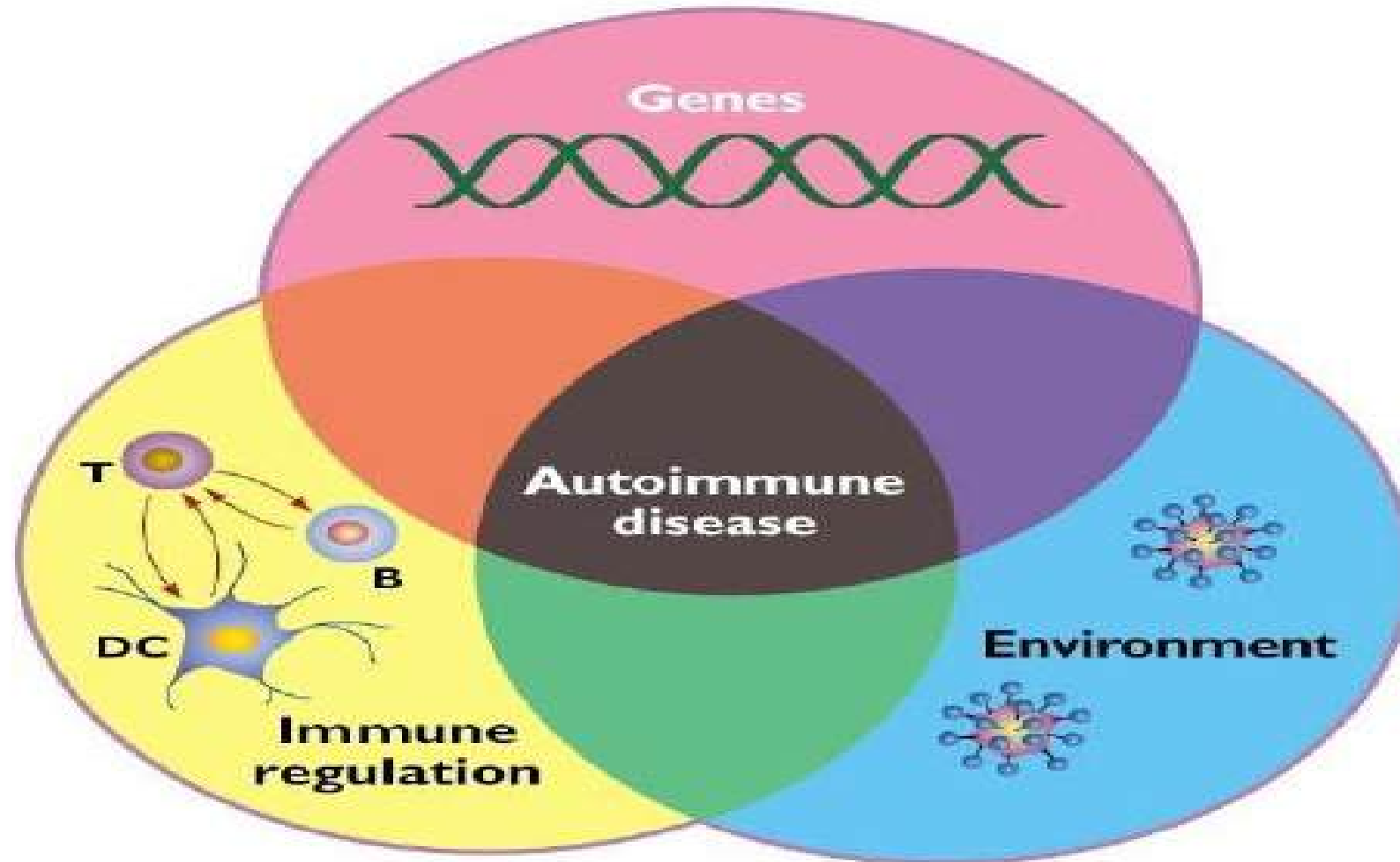
**Ativação anormal da resposta imunológica da mucosa.
Resposta sistêmica secundária.**

Dano às células do intestino delgado e/ou grosso com má absorção, ulceração ou estritura

Diarréia, Perda de peso, Crescimento precário

MENSAGENS....

Fatores

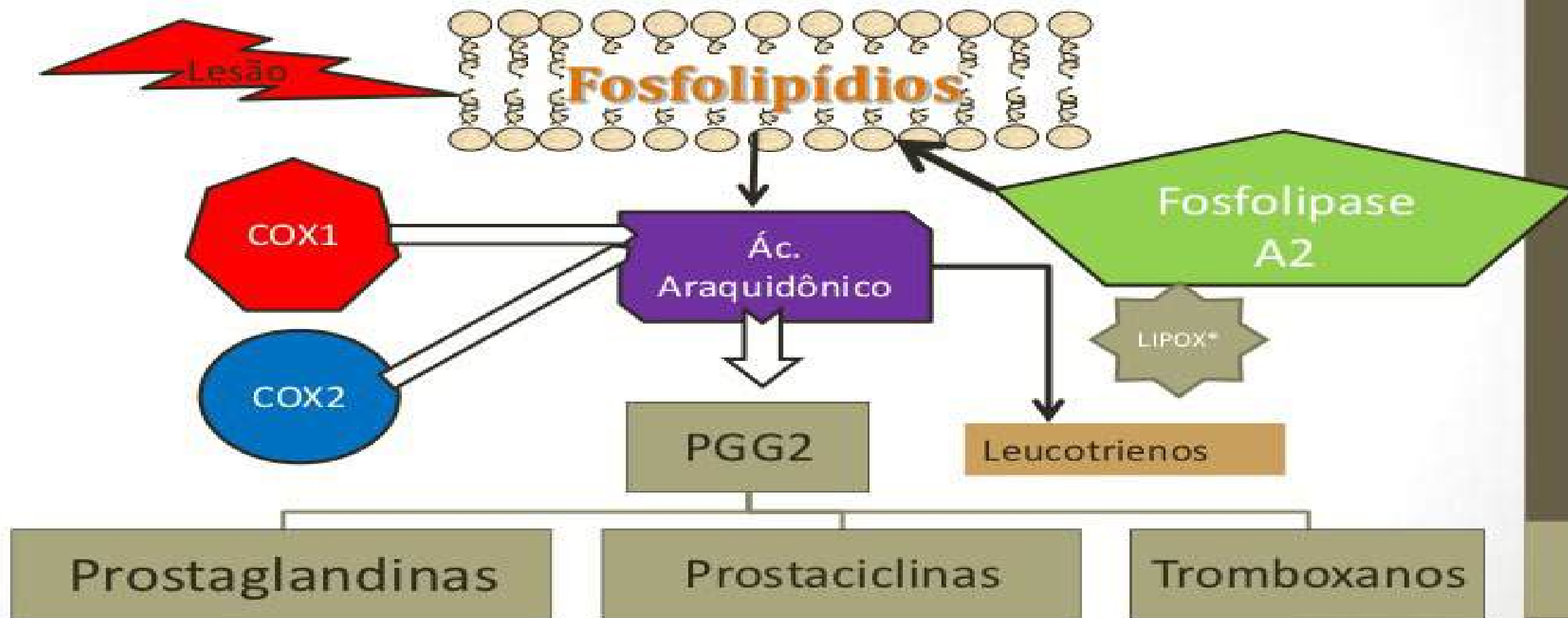


Cascata da inflamação

Normalmente, o Ácido Araquidônico encontra-se 'inerte' na membrana celular (Fosfolipídeos) mas a partir de qualquer tipo de lesão (química, física ou biológica)...

A fosfolipase A2 agirá sobre a membrana, liberando ácido araquidônico...

A partir do Ác. Araquidônico, a COX1 e 2, irão sintetizar os mediadores da inflamação PGG.



Obs. A Lipox sintetiza leucotrienos a partir do Ácido Araquidônico.



Obrigado pela atenção!